

**Der Einfluss hippokampaler Nervenzelldichten auf  
deklarative Gedächtnisleistungen und deren Veränderung  
nach epilepsiechirurgischer Behandlung der mesialen  
Temporallappenepilepsie**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Philosophischen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
zu Bonn

vorgelegt von

Juri-Alexander Witt

aus

Marl

Bonn 2012

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

### **Zusammensetzung der Prüfungskommission:**

Prof. Dr. Martin Reuter  
(Vorsitzender)

Prof. Dr. Georg Rudinger  
(Betreuer und Gutachter)

Prof. Dr. Christoph Helmstaedter  
(Gutachter)

Prof. Dr. Jürgen Bauer  
(weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied)

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 2012

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Christoph Helmstaedter danke ich herzlich für die stets vertrauensvolle und produktive Zusammenarbeit und die Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Georg Rudinger danke ich für die Betreuung meines Promotionsvorhabens.

Für die freundliche Kooperation möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ingmar Blümcke und Herrn Dr. Roland Coras vom Neuropathologischen Institut der Universitätsklinik Erlangen bedanken.

Mein Dank gilt auch meinen jetzigen und ehemaligen Kollegen in der neuropsychologischen Abteilung der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, darunter Dr. Christian Frisch und Viola Vogt, denen ich für die Durchsicht des Manuskripts und für die hilfreichen Anmerkungen danke.

Für weitere hilfreiche Kommentare danke ich Herrn Dipl.-Psych. Lars Borgmann.

Ferner möchte ich allen danken, die mich in irgendeiner Form unterstützt haben, hervorzuheben sind insbesondere meine Mutter Heike Bühler-Witt und meine Freundin Cornelia Kilian.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund .....</b>	<b>6</b>
2.1 Hippocampus .....	6
2.1.1 Aufbau und Struktur .....	6
2.1.2 Verschaltungen .....	9
2.1.3 Gedächtnisfunktionen .....	11
2.1.3.1 Gedächtnissysteme .....	11
2.1.3.2 Gedächtnisprozesse .....	13
2.1.3.3 Funktionelle Spezialisierung innerhalb des Hippocampus .....	18
2.1.3.4 Funktionelle Spezialisierung des linken und rechten Hippocampus .....	20
2.2 Mesiale Temporallappenepilepsie.....	22
2.2.1 Epilepsie .....	22
2.2.2 Klinisches Bild.....	23
2.2.3 Hippocampussklerose.....	25
2.2.3.1 Pathogenese der Hippocampussklerose .....	32
2.3 Neuropsychologie der mesialen Temporallappenepilepsie .....	34
2.3.1 Ätiologie kognitiver Störungen.....	35
2.3.1.1 Läsion.....	36
2.3.1.2 Epileptische Funktionsstörung und Anfälle .....	37
2.3.1.3 Antiepileptische Medikation .....	39
2.3.1.4 Psychiatrische Komorbidität .....	44
2.3.1.5 Kognitive Reservekapazität und Plastizität .....	44
2.3.2 Determinanten der postoperativen Veränderung mnestischer Leistungen.....	49
2.4 Hippokampale Zelldichten und Gedächtnisleistung.....	55
<b>3 Fragestellungen und Hypothesen .....</b>	<b>69</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>74</b>

4.1	Studiendesign.....	74
4.2	Stichprobe und Datenrecherche .....	74
4.3	Prächirurgische Epilepsiediagnostik .....	81
4.4	Neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik.....	84
4.5	Operation.....	87
4.5.1	Elektrodenimplantation.....	87
4.5.2	Epilepsiechirurgischer Eingriff .....	87
4.6	Neuropathologische Untersuchung.....	88
4.7	Statistische Analyse.....	90
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>91</b>
5.1	Präoperative deklarative Gedächtnisleistungen .....	91
5.1.1	Determinanten der präoperativen Gedächtnisleistung.....	96
5.2	Neuropathologische Ergebnisse .....	100
5.2.1	Determinanten des hippocampalen Nervenzellverlusts .....	105
5.2.2	Hippokampale Nervenzelldichten und Hippocampusvolumen .....	106
5.3	Einflüsse hippocampaler Nervenzelldichten auf präoperative deklarative Gedächtnisleistungen .....	108
5.4	Postoperative Veränderungen deklarativer Gedächtnisleistungen .....	116
5.4.1	Determinanten der postoperativen Veränderung der Gedächtnisleistungen....	120
5.5	Die Bedeutung hippocampaler Nervenzelldichten für die postoperative Veränderung deklarativer Gedächtnisleistungen .....	123
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>127</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>143</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>145</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mikroskopische Aufnahme eines nicht-pathologischen Hippocampuspräparates (CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, internus; ext, externus) im Koronarschnitt sowie Detailaufnahmen der Pyramidalzellkörper der Subregionen des Cornu ammonis CA1-CA4 (modifizierte Abbildung; Quelle: Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Erlangen) .....	7
Abbildung 2: MRT bei Ammonshornsclerose links (a) koronare FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), (b) koronare invertierte STIR (Short Tau Inversion Recovery), (c) axiale STIR (modifizierte Abbildung; Quelle: Life & Brain Center) .....	24
Abbildung 3: Vergleich der mikroskopischen Aufnahmen eines nicht-pathologischen Hippocampuspräparates (a) mit einer schwergradigen Hippocampusklерose vom MTS Typ 1b nach Blümcke (b) (modifizierte Abbildung; Quelle: Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Erlangen) .....	28
Abbildung 4: Kognitives Leistungsprofil von Patienten mit links- (N = 206) versus rechtsseitiger (N = 192) mesialer Temporallappenepilepsie .....	34
Abbildung 5: Grad der Kurz- und Langzeitgedächtniskomponente über die verschiedenen Durchgänge des VLMT (nach Müller et al., 1997).....	71
Abbildung 6: Studiendesign .....	74
Abbildung 7: Elektrodenplatzierung nach temporalem Schema mit bilateralen Tiefenelektroden und temporobasalen und -lateralen Streifenelektroden (Quelle: Klinik für Epileptologie, Universität Bonn).....	83
Abbildung 8: Präoperatives Gedächtnisprofil von Patienten mit linksseitiger (N = 53) versus rechtsseitiger (N = 51) mesialer Temporallappenepilepsie (mTLE) .....	93
Abbildung 9: Gedächtnisprofile bei linkstemporomesialer Epilepsie (mTLE) mit (N = 16) versus ohne (N = 37) Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz.....	98
Abbildung 10: Gedächtnisprofile bei rechtstemporomesialer Epilepsie (mTLE) mit (N = 11) versus ohne (N = 40) Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz.....	99

Abbildung 11: Charakteristische Zellausfälle der verschiedenen Typen der mesialen Temporallappensklerose (MTS) nach Blümcke (N = 104).....	102
Abbildung 12: Prozentualer Nervenzellverlust in den verschiedenen hippocampalen Subregionen.....	103
Abbildung 13: Eigenwertdiagramm (Screeplot) der Faktorenanalyse.....	104
Abbildung 14: Boxplots der Hippocampusvolumina von Patienten mit links- (N = 40) versus rechtsseitiger (N = 41) mesialer Temporallappenepilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (N = 40) .....	107
Abbildung 15: Korrelation zwischen <i>hippokampaler Integrität</i> und freier verbaler Abrufleistung im VLMT bei Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie ohne Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz.....	111
Abbildung 16: Varianzaufklärung hinsichtlich der präoperativen verbalen Gedächtnisleistungen anhand des pathologischen Status des linken Hippocampus .....	111
Abbildung 17: Parallele Darstellung der Gedächtnisleistung über die verschiedenen Durchgänge des VLMT und deren korrelative Beziehung zur <i>hippokampalen Integrität</i> bei Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie ohne Hinweis auf atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz (N = 37).....	113
Abbildung 18: Postoperative Veränderungen verbaler und figuraler Gedächtnisleistungen in Abhängigkeit der Operationsseite .....	117
Abbildung 19: Durch die präoperative Ausgangsleistung erklärte Varianz der postoperativen Veränderungen mnestischer Leistungen .....	120
Abbildung 20: Varianzaufklärung hinsichtlich der postoperativen Veränderung verbaler Gedächtnisleistungen anhand des pathologischen Status des linken Hippocampus .....	125

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anatomische Nomenklatur des Hippocampus .....	8
Tabelle 2: Wyler Klassifikation der Ammonshornsklerose .....	27
Tabelle 3: Überblick über die neurokognitiven Effekte von Antiepileptika (modifiziert nach Helmstaedter & Witt, im Druck) .....	41
Tabelle 4: Übersicht zu Untersuchungen zum korrelativen Zusammenhang zwischen Nervenzelldichten der verschiedenen hippocampalen Sektoren und präoperativen Gedächtnisleistungen. Signifikante Korrelationen sind durch Fettdruck hervorgehoben. ....	56
Tabelle 5: Übersicht zu Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen hippocampalen Nervenzelldichten und postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen. Signifikante Korrelationen sind durch Fettdruck hervorgehoben. ....	65
Tabelle 6: Demographische und klinische Charakteristika der Patientenstichprobe .	76
Tabelle 7: Prä- und postoperative Medikation zur neuropsychologischen Untersuchung .....	80
Tabelle 8: Häufigkeiten der verschiedenen Operationsarten.....	87
Tabelle 9: Präoperative kategorielle Gedächtnisleistungen.....	92
Tabelle 10: Interkorrelationen zwischen den präoperativen Gedächtnisparametern (N = 104) .....	94
Tabelle 11: Rotierte Komponentenmatrix .....	95
Tabelle 12: Ergebnisse schrittweiser Regressionsanalysen zur Identifikation von Einflussvariablen (ohne Berücksichtigung hippocampaler Zelldichten) auf die präoperative Gedächtnisleistungen (Rohwerte) von Patienten mit temporomesialer Epilepsie (N = 104).....	97
Tabelle 13: Neuropathologische Ergebnisse .....	101
Tabelle 14: Korrelationen zwischen den Nervenzelldichten der verschiedenen hippocampalen Subfelder (N = 104).....	103
Tabelle 15: Eigenwerte und erklärte Varianz der verschiedenen Komponenten .....	104
Tabelle 16: Faktorladungen der Ein-Faktor-Lösung .....	105



Tabelle 17: Korrelationen zwischen hippokampalen Nervenzelldichten und Hippocampusvolumen innerhalb einer Substichprobe von 81 Patienten.....	108
Tabelle 18: Korrelationen zwischen neuronalen Zelldichten des linken Hippocampus und präoperativen Gedächtnisleistungen (Rohwerte; N = 53).....	109
Tabelle 19: Korrelationen zwischen neuronalen Zelldichten des linken Hippocampus und präoperativen Gedächtnisleistungen (Rohwerte) bei Patienten ohne Hinweis auf atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz (N = 37).....	110
Tabelle 20: Korrelationen zwischen der präoperativen freien Abrufleistung im VLMT und der Gesamtintegrität des Hippocampus sowie den standardisierten Zelldichten der Subregion mit dem intraindividuell niedrigsten versus höchsten Zellverlust.	112
Tabelle 21: Korrelationen zwischen der <i>hippokampalen Integrität</i> (HCI) und des initialen Abrufs der zwei VLMT Wortlisten sowie der Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistung (WMS-R) bei Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie ohne Hinweis auf atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz (N = 37) .....	114
Tabelle 22: Korrelationen zwischen Zelldichten des rechten Hippocampus und präoperativen Gedächtnisleistungen (Rohwerte; N = 51).....	115
Tabelle 23: Korrelationen zwischen Parametern des Figuralgedächtnisses (DCS-R) und assoziierten kognitiven Maßen bei Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie (N = 51).....	115
Tabelle 24: Postoperative Anfallskontrolle .....	116
Tabelle 25: Signifikante individuelle Veränderungen der Gedächtnisleistungen von prä- zu postoperativ in Abhängigkeit der Operationsseite .....	119
Tabelle 26: Ergebnisse schrittweiser Regressionsanalysen zur Identifikation von Einflussvariablen (ohne Berücksichtigung der präoperativen Ausgangsleistung und hippokampaler Zelldichten) auf die prä- zu postoperative Veränderung der Gedächtnisleistungen (Rohwerte) von Patienten mit temporomesialer Epilepsie (N = 104) .....	121
Tabelle 27: Korrelationen zwischen neuronalen Zelldichten des linken Hippocampus und prä- zu postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen (Rohwerte; N = 53) .....	123

---

Tabelle 28: Korrelationen zwischen Zelldichten des linken Hippocampus und prä- zu postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen (Rohwerte) ohne Hinweis auf atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz (N = 37) .....	124
Tabelle 29: Korrelationen zwischen neuronalen Zelldichten des rechten Hippocampus und prä- zu postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen (Rohwerte; N = 51) .....	126

# 1 Einleitung

Das primäre Ziel der medizinischen Behandlung von Epilepsien ist die möglichst frühzeitige und vollständige Kontrolle epileptischer Anfälle (Engel, 2004). Dieses Ziel wird in den meisten Fällen durch eine pharmakologische antiepileptische Therapie erreicht (Kwan & Brodie, 2000). Bei unzureichender Anfallskontrolle durch Medikamente sind weitere therapeutische Optionen zu prüfen, darunter die operative Behandlung (Noachtar & Borggraefe, 2009; Spencer & Huh, 2008). Die Entfernung oder Diskonnektion epileptogenen Gewebes im Rahmen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs stellt hierbei bislang die einzige etablierte, potenziell kurative Therapiemaßnahme dar (Schmidt & Löscher, 2003). Da es sich hierbei im Gegensatz zu neurochirurgisch indizierten Operationen um einen elektiven Eingriff handelt, kommt dem Erhalt der Leistungsfähigkeit eine besondere Bedeutung zu (Helmstaedter, 2004). Deswegen erfolgt vor einem solchem epilepsiechirurgischen Eingriff eine umfangreiche prächirurgische Abklärung (Kral et al., 2002; Rosenow & Lüders, 2001), die neben der präzisen Lokalisation des Anfallsursprungs darauf abzielt, die Chancen und Risiken einer möglichen Operation abzuwägen. Dies geschieht unter Verwendung verschiedener diagnostischer Verfahren aus den Bereichen der Elektrophysiologie, Neuroradiologie und Neuropsychologie. Die neuropsychologische Diagnostik dient der objektiven Erfassung höherer Hirnleistungen – darunter Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, Sprache sowie exekutive und visuell-räumliche Funktionen (Jones-Gotman et al., 2010). Aus der Defizitkonstellation im intraindividuellen kognitiven Leistungsprofil können bei bekannter Hemisphärendominanz Hinweise auf die Lateralisation und Lokalisation von Funktionsstörungen gewonnen werden (Jones-Gotman, Smith & Zatorre, 1993). Die identifizierten Funktionsstörungen müssen wiederum in Bezug zu Ergebnissen aus der kraniellen Bildgebung und dem Elektroenzephalogramm (EEG) gesetzt werden. Auf diese Weise untersucht die Neuropsychologie den Einfluss von strukturellen und funktionellen Schädigungen des Gehirns auf die Kognition und das Verhalten.

Für das kognitive *Outcome* nach epilepsiechirurgischer Behandlung ist neben der Reservekapazität und der erzielten Anfallskontrolle die funktionelle Integrität des zu resezierenden Gewebes entscheidend (Chelune, 1995; Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber & Elger, 2003). Als Marker der funktionellen Integrität werden daher klinisch valide und für den anvisierten Operationsbereich sensitive neuropsychologische Maße herangezogen (Hoppe & Helmstaedter, 2010). Eine präoperativ identifizierte und quantifizierte Funktionsstörung ist jedoch nicht allein auf die epileptogene Läsion zurückzuführen. Neuropsychologische Defizite bei Epilepsie sind in der Regel multifaktoriell bedingt (Elger, Helmstaedter & Kurthen, 2004; Kwan & Brodie, 2001). Neben der epileptogenen Läsion sind funktionelle Einflussfaktoren auf die Leistungsfähigkeit zu berücksichtigen, die im Gegensatz zur strukturell-morphologischen Veränderung prinzipiell reversibel sind. Epilepsie zeichnet sich durch dynamische epilepsieassoziierte Funktionsstörungen aus, die durch epileptische Anfallsereignisse, aber auch interiktale, also zwischen den Anfällen auftretende epileptische Aktivitätsmuster bedingt sind. Kognitive Leistungsdefizite variieren in Abhängigkeit der Lokalisation und der Ausbreitung der epileptischen Funktionsstörung. Darüber hinaus sind der Erkrankungsbeginn sowie die Dauer und die Schwere der Epilepsie von Bedeutung. Als weiterer Einflussfaktor auf die Leistungsfähigkeit sind unerwünschte kognitive Störwirkungen der antiepileptischen Medikation und anderer zentralnervös wirksamer Substanzen anzuführen. In Anbetracht der hohen Prävalenz depressiver Symptome und Angststörungen bei Patienten mit chronischer Epilepsie (Ekinci, Titus, Rodopman, Berkem & Trevathan, 2009) ist in diesem ätiologischen Modell kognitiver Funktionsstörungen auch der Einfluss der psychiatrischen Komorbidität auf die Leistung zu berücksichtigen. Kognitive Defizite bei Epilepsie können somit durch das Zusammenwirken der aufgeführten Einflussfaktoren sowie durch deren Interaktion bedingt sein.

Vor dem Hintergrund dieses multifaktoriellen ätiologischen Modells kognitiver Leistungsstörungen widmet sich die erste Fragestellung der vorliegenden Arbeit der Rolle der Pathologie hinsichtlich der präoperativen neuropsychologischen Leistung von Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie.

Die mesiale Temporallappenepilepsie zeichnet sich durch strukturell-morphologische Veränderungen der medialen Schläfenlappenregion aus. In der überwiegenden Mehrheit findet sich als ätiologisches Substrat der mesialen Temporallappenepilepsie eine Ammonshornsklerose, die neuropathologisch primär durch neuronalen Zellverlust und reaktive Gliose innerhalb der hippocampalen Formation charakterisiert ist (Blümcke, Thom & Wiestler, 2002). Aufgrund ihrer hohen Prävalenz und der sich oftmals im Krankheitsverlauf entwickelnden Pharmakoresistenz repräsentiert die Ammonshornsklerose die häufigste Indikation für epilepsiechirurgische Eingriffe (Berg, 2008; Spencer & Huh, 2008).

Strukturen der mesialen Temporallappenregion spielen eine entscheidende Rolle bei deklarativen Gedächtnisprozessen (Squire & Zola-Morgan, 1991; Tulving & Markowitsch, 1998). Verletzungen oder neurodegenerative Veränderungen des Hippocampus und umgebender Strukturen können daher zu Störungen des episodischen Gedächtnisses führen. Während ausgeprägte bilaterale Hippocampusschädigungen eine globale Amnesie hervorrufen (Scoville & Milner, 1957), die sich durch massive anterograde und zumeist auch retrograde Gedächtnisstörungen auszeichnet, haben unilaterale Läsionen des Hippocampus materialspezifische Gedächtnisstörungen zu Folge. In Abhängigkeit der Lateralisation und unter Annahme typischer Dominanz für Sprach- und Gedächtnisprozesse weisen Patienten mit linksseitiger Hippocampusläsion primär Störungen der verbalen Lern- und Merkfähigkeit auf, während rechtsseitige Schädigungen des Hippocampus eher mit nonverbalen Gedächtnisstörungen einhergehen (Gleissner, Helmstaedter & Elger, 1998; Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleissner & Elger, 1997a; Milner, 1972).

Erkenntnisse zur Funktionsweise des menschlichen Gedächtnisses entstammen zum großen Teil der klinischen Forschung an Patienten mit Temporallappenepilepsie (Saling, 2009). Vor diesem Hintergrund wird das Syndrom der mesialen Temporallappenepilepsie im Rahmen neurowissenschaftlicher Fragestellungen auch als ein Modell zur Erforschung von Gedächtnisfunktionen herangezogen.

Im Rahmen der ersten Fragestellung soll geklärt werden, welchen Einfluss der Grad der hippocampalen Schädigung auf die präoperative Gedächtnisleistung von

Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie hat. Wie viel Varianz klärt die Pathologie in diesem Zusammenhang auf und wie viel ist durch funktionelle Einflussfaktoren bedingt? Ferner stellt sich die Frage, ob bestimmte Subregionen des Hippocampus eine besondere Rolle für verschiedene Aspekte des Gedächtnisses (z.B. Akquisition, Behalten, Wiedererkennen) spielen oder ob die Gesamtintegrität des Hippocampus entscheidend ist.

Im Gegensatz zu Autopsiestudien bietet die Epilepsiechirurgie die einzigartige Möglichkeit, das im Rahmen der Operation gewonnene Resektat eines noch lebenden Patienten neuropathologisch zu untersuchen und mit dessen präoperativ erhobenen Leistungsmaßen in Beziehung zu setzen.

Hierfür wurden im Rahmen einer Kooperation zwischen dem Institut für Neuropathologie der Universitätsklinik Erlangen (Prof. Blümcke) und der hiesigen Klinik für Epileptologie der Universitätsklinik Bonn neuropathologische, neuropsychologische und klinisch-epileptologische Daten zusammengeführt. Im Zentrum der neuropathologischen Untersuchung stand die Nervenzelldichtemessung in den verschiedenen Abschnitten des en bloc resezierten Hippocampus (Cornu ammonis: CA1-CA4 sowie interne und externe Lippe des Gyrus dentatus). Die hippokampalen Zelldichten wurden daraufhin mit den im Rahmen der prächirurgischen neuropsychologischen Untersuchung erhobenen Gedächtnismaßen in Beziehung gesetzt.

Im Rahmen der postoperativen Nachsorge erfolgt in der Bonner Klinik für Epileptologie routinemäßig ein Jahr nach der Operation eine neuropsychologische Verlaufsuntersuchung, die darauf abzielt, die Effekte des epilepsiechirurgischen Eingriffs und der hierdurch erzielten Anfallskontrolle auf die Leistungsfähigkeit zu beurteilen. Die Neuropsychologie gewährleistet in diesem Zusammenhang die objektive Erfassung von postoperativen Leistungsveränderungen und leistet damit einen essenziellen Beitrag zur Qualitäts- und *Outcome*kontrolle der medizinischen Behandlung.

Die zweite Fragestellung befasst sich mit den Determinanten der postoperativen Veränderung neuropsychologischer Gedächtnismaße. Auch hier standen die

Nervenzelldichten des Hippocampus und deren Beziehung zu neuropsychologischen Daten im Zentrum des Interesses. So sollte geprüft werden, ob der Grad des Zellverlusts des zu resezierenden Hippocampus neben anderen Faktoren wie der erzielten Anfallskontrolle die postoperative Gedächtnisveränderung vorhersagen bzw. erklären kann.

In der vorliegenden Arbeit reichen sich Grundlagenforschung und klinische Forschung die Hand. Zum einen steht die Neuropsychologie des Gedächtnisses im Fokus, indem die mesiale Temporallappenepilepsie als Modell zur Erforschung von Gehirnfunktionen herangezogen wird. Zum anderen ist die Bestimmung von Determinanten eines postoperativen Gedächtnisverlusts von hoher klinischer Relevanz für die individuelle Risikoprognose von Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie, die sich letztlich für oder gegen einen elektiven Eingriff entscheiden müssen. Darüber hinaus widmet sich die Arbeit von methodischer Seite somit auch unmittelbar der klinischen Validität der verwendeten neuropsychologischen Gedächtnismaße.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 *Hippocampus*

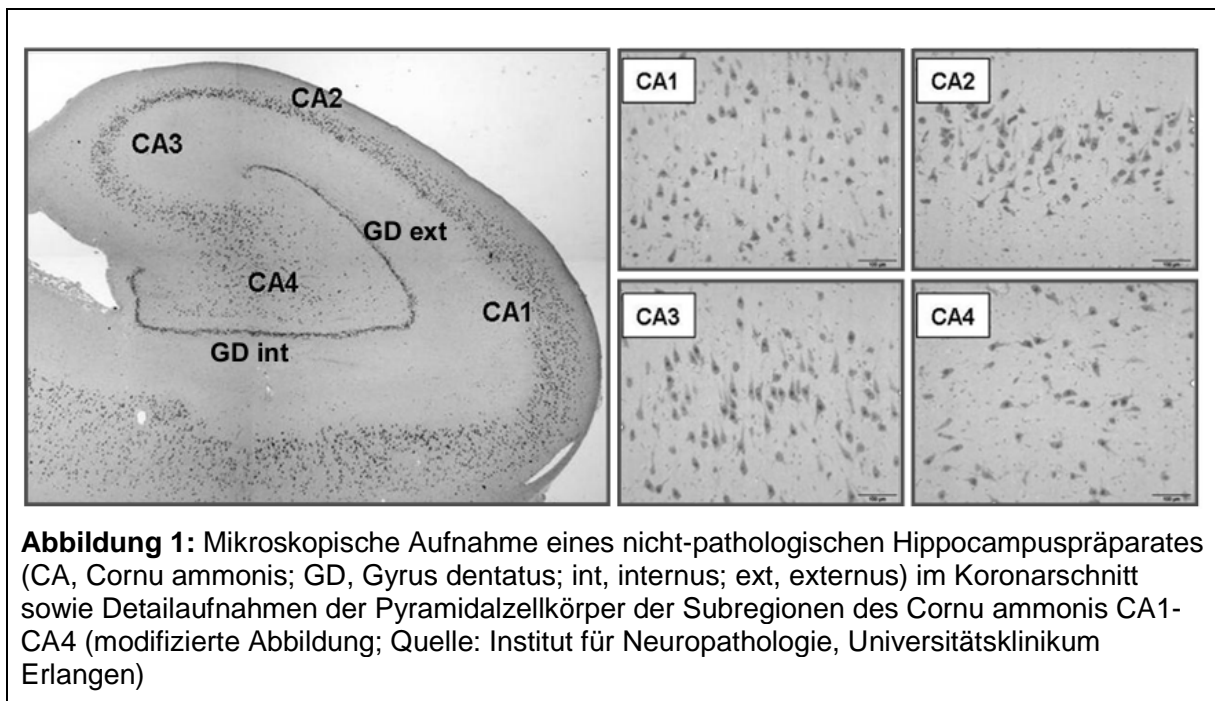
#### 2.1.1 Aufbau und Struktur

Der *Hippocampus* ist eine paarig angelegte Hirnstruktur innerhalb der mesialen Temporallappenregion. Als Teil des limbischen Systems (MacLean, 1949) gehört der Hippocampus zu den phylogenetisch ältesten Strukturen des Telencephalons und bildet den größten Teil des sogenannten Archicortex, der wiederum nach histologischen Gesichtspunkten dem Allocortex zugeordnet wird (Trepel, 2008). Im Unterschied zum sechsschichtigen Isocortex besitzt der Hippocampus einen dreischichtigen Aufbau (s.u.).

Der Hippocampus weist eine charakteristische gefaltete Struktur auf, die sich in seiner Entwicklung durch Einwölbung in das temporale Unterhorn des Seitenventrikels ergibt. Eingebettet in den Gyrus parahippocampalis grenzt der anteriore Bereich des Hippocampus an den Mandelkern (Amygdala) und erstreckt sich dann bogenförmig, entlang der medialen Wand des Seitenventrikels bis zum Splenium des Corpus callosum, wo der Hippocampusschweif ventral in den Fornix (Crus fornicis) übergeht. Entlang dieser anterior-posterioren Achse wird der Hippocampus in Kopf („head“), Körper („body“) und Schwanz bzw. Schweif („tail“) eingeteilt (Malykhin et al., 2007).

Im koronaren Schnitt besteht der Hippocampus („hippocampus proper“) aus zwei geschwungenen (c-förmigen), ineinander greifenden Zellbändern, die jeweils verschiedene Nervenzelltypen aufweisen (**Abbildung 1**). Während sich das Zellband des *Ammonshorns* (Cornu ammonis; CA) aus Pyramidenzellen zusammensetzt (Stratum pyramidale), bilden Körner- bzw. Granularzellen das Stratum granulosum des *Gyrus dentatus* (auch: Fascia dentata). Das Ammonshorn und der Gyrus dentatus setzen sich aus insgesamt drei Schichten zusammen, bestehend aus dem Stratum moleculare, dem Stratum pyramidale bzw. granulosum und dem Stratum oriens (Trepel, 2008).





Darüber hinaus existieren verschiedene Ansätze zur weiteren Unterteilung des Ammonshorns in Untersektoren (Ramón y Cajal, 1911; Rose, 1927; Vogt & Vogt, 1937), von denen sich die Aufteilung nach Lorente de Nó (1934) weitestgehend durchgesetzt hat und in minimal modifizierter Form Eingang in die aktuelle Terminologia anatomica fand (El Falougy & Benuska, 2006; Whitmore, 1998). Nichtsdestotrotz werden auch in der aktuelleren wissenschaftlichen Literatur verschiedene Nomenklaturen verwendet (Duvernoy, 2005). **Tabelle 1** gibt daher eine kurze Übersicht.

Lorente de Nó (1934) unterteilt das Ammonshorn anhand morphologischer Aspekte in vier Segmente CA1-CA4. Ausgehend vom Subiculum, dem Übergangsbereich zwischen dem Hippocampus und dem Gyrus parahippocampalis, ist die erste Subregion des Ammonshorns CA1, die dem Sommersektor entspricht, benannt nach dem deutschen Psychiater Wilhelm Sommer, der erstmals eine Verbindung zwischen neurodegenerativen Veränderungen in dieser Region und Epilepsie herstellte (Sommer, 1880; siehe auch **Abschnitt 2.2.3**).

**Tabelle 1:** Anatomische Nomenklatur des Hippocampus

Ramón y Cajal (1911)	Rose (1927)	Lorente de Nó (1934)	Vogt & Vogt (1937)	Terminologia anatomica (Whitmore, 1998)
Fascia dentata	Fascia dentata	Fascia dentata	Fascia dentata	Gyrus dentatus
Regio superior	H1	CA1	H1	Regio I hippocampi proprii (CA1)
	H2	CA2	H2	Regio II hippocampi proprii (CA2)
Regio inferior	H3	CA3	H2	Regio III hippocampi proprii (CA3)
Hilus fasciae	H4, H5	CA4	H3	Regio IV hippocampi proprii dentatae (CA4)

H, Hippocampus; CA, Cornu ammonis

Das CA1-Feld zeichnet sich durch kleine und locker gepackte Pyramidalzellen aus, die sich aufgrund ihrer Morphologie gut vom folgenden Abschnitt CA2 abgrenzen lassen, dessen Zellband deutlich kompakter ausfällt und sich aus größeren Zellkernen zusammensetzt (vgl. **Abbildung 1**). Das CA3-Feld entspricht dem Segment des Cornu ammonis, an dem sich der Hippocampus in das temporale Unterhorn faltet, noch bevor das Zellband des Cornu ammonis in den Bereich der Konkavität des Gyrus dentatus vordringt. Die Pyramidalzellschicht der CA3-Region ist im Vergleich zu CA2 etwas weniger dicht gepackt (vgl. **Abbildung 1**). Charakteristisch für CA3 sind die Moosfasern, unmyelinisierte Axone, die den Körnerzellen des Gyrus dentatus entspringen. Der letzte Abschnitt des Cornu ammonis, der innerhalb der Konkavität des Gyrus dentatus lokalisiert ist, wird als CA4 bezeichnet. CA4 ist die Subregion mit der geringsten Pyramidalzellichte. Für die CA4-Region wird jedoch diskutiert, ob es sich hierbei um eine polymorphe Schicht des Gyrus dentatus handeln könnte und nicht um eine Subregion des Cornu ammonis (Amaral, 1978; Blackstad, 1956). Entsprechend wird CA4 nach der von

Ramón y Cajal vorgeschlagenen Nomenklatur auch als Hilus fasciae bezeichnet (siehe **Tabelle 1**), mit eindeutigem namentlichem Bezug zum Gyrus dentatus alias Fascia dentata.

Das Körnerzellband des Gyrus dentatus lässt sich weiter unterteilen in eine interne (Gyrus dentatus internus) und externe Lippe (Gyrus dentatus externus). *Gyrus dentatus internus* (GD int) bezeichnet hierbei den dem Subiculum zugewandten Abschnitt, während *Gyrus dentatus externus* (GD ext) den der CA2-Region zugewandten Schenkel bezeichnet. Der Gyrus dentatus ist eine besondere Hirnstruktur, da gezeigt werden konnte, dass hier zeitlebens neue Nervenzellen gebildet werden. Mit Entdeckung dieser sogenannten *adulten Neurogenese* wurde das lange Zeit vorherrschende Dogma, dass das erwachsene Gehirn keine neuen Nervenzellen bilden kann, falsifiziert (Altman, 1962; Eriksson et al., 1998). Nach dem aktuellen Stand der Forschung findet Neurogenese nicht nur im Gyrus dentatus statt, sondern darüber hinaus auch im Bulbus olfactorius und im Neocortex des erwachsenen Säugetiergehirns (Gould, 2007).

Zur sogenannten *hippokampalen Formation* wird neben dem Cornu ammonis und dem Gyrus dentatus auch das Subiculum gerechnet (Knowles, 1992), das den Übergangsbereich zwischen dem Hippocampus und dem Gyrus parahippocampalis bildet.

Der *hippokampale Komplex* beinhaltet zusätzlich den Gyrus parahippocampalis, dessen anteriorer Abschnitt die entorhinale und perirhinale Region umfasst (Moscovitch, 2008).

### 2.1.2 Verschaltungen

Die Hauptafferenzen des Hippocampus entstammen der entorhinalen Region, die ihrerseits Afferenzen von neokortikalen Arealen erhält. Von der entorhinalen Region ausgehend erfolgt eine sequenzielle Erregungsfortleitung über einen trisynaptischen Schaltkreis („trisynaptic circuit“). Projektionen von der entorhinalen Region zu den Körnerzellen des Gyrus dentatus über den Tractus perforans bilden hierbei die erste

Station des trisynaptischen Schaltkreises. Ausgehend vom Gyrus dentatus erfolgt über das Moosfasersystem eine Verschaltung auf die Pyramidenzellen der CA3-Region. Schließlich kommt es über die Schaffer-kollaterale der Pyramidenzellaxone des CA3-Sektors zu einer Erregungsweiterleitung zu den Pyramidenzellen des Sommersektors (CA1). Projektionen von CA1 über das Subiculum zurück zur entorhinalen Region schließen den Schaltkreis (Nakashiba, Young, McHugh, Buhl & Tonegawa, 2008; Nieuwenhuys, Voogd & van Huijzen, 1988). Die Pyramidenzellen der CA3-Region zeichnen sich durch eine Vielzahl an rekurrenten Verbindungen zu anderen CA3 Pyramidenzellen aus, die ein autoassoziatives Netzwerk bilden (Ishizuka, Weber & Amaral, 1990; Kesner, 2007). Neben dem Tractus perforans bildet die temporoammonische Bahn, die ebenfalls der entorhinalen Region entspringt und direkt zur CA1-Region projiziert (Dvorak-Carbone & Schuman, 1999), eine weitere wichtige Eingangsstation des Hippocampus.

Über die Commissura hippocampi, die unterhalb des Splenium des Corpus callosum verlaufen, stehen die beiden Hippocampi in enger Verbindung.

Als Teil des limbischen Systems (MacLean, 1949) ist der Hippocampus in einen von Papez (1937, 1995) beschriebenen Schaltkreis eingebunden. Das limbische System umfasst eine Reihe miteinander verbundene, mittelliniennahe Strukturen, die sich wie ein Saum (limbus) um den Thalamus legen. Hierzu zählen neben der hippokampalen Formation die Amygdala, die Mammillarkörper, der anteriore Thalamus, der cinguläre Kortex sowie die sie verbindenden Faserzüge Fornix, Cingulum, mamillo-thalamischer Trakt und Pedunculi thalami superior. Ausgehend von der hippokampalen Formation erfolgen die Projektionen über den Fornix zum Corpus mamillo-thalamicum, von wo aus der Tractus mamillo-thalamicus zum anterioren Thalamus zieht. Vom Thalamus erfolgt über die Pedunculi thalami superior eine Verschaltung auf den Gyrus cinguli. Über das Cingulum erreicht der Schaltkreis wieder seinen Ausgangspunkt, den Hippocampus (Bähr & Frotscher, 2009). Während Papez davon ausging, dass es sich bei diesem funktionellen System um die neuroanatomische Grundlage von Emotionen handelt, wird der nach ihm benannte Papezsche Schaltkreis nun primär mit deklarativen Gedächtnisprozessen in Verbindung gebracht.

(Markowitsch, 2006). Die Verarbeitung und Einspeicherung emotionaler Aspekte wird hingegen dem basolateral-limbischen Schaltkreis zugeschrieben (Markowitsch & Staniloiu, 2011a).

### 2.1.3 Gedächtnisfunktionen

Der Hippocampus spielt eine zentrale Rolle bei bestimmten Formen des Gedächtnisses. Zum einen erweist er sich als ein System zum Erkennen neuartiger Reize (Novelty detection/system; Grunwald, Lehnertz, Heinze, Helmstaedter & Elger, 1998a; Nyberg, 2005) und zum anderen ist der Hippocampus relevant für das räumliche Gedächtnis und Navigationsprozesse (Burgess, 2008; Ekstrom et al., 2003). Darüber hinaus konnte seine Bedeutung für Konditionierungsprozesse demonstriert werden (McEchron & Disterhoft, 1997; Rapanelli, Frick & Zanutto, 2011). Zentral für die vorliegende Arbeit ist jedoch seine Schlüsselrolle bei deklarativen Gedächtnisprozessen, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

#### 2.1.3.1 Gedächtnissysteme

Das Gedächtnis lässt sich anhand verschiedener Aspekte einteilen. Auf einer zeitlichen Ebene wird einerseits zwischen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis unterschieden, andererseits zwischen Alt- und Neugedächtnis sowie dem prospektivem Gedächtnis (Thöne-Otto et al., 2010).

Im *Kurzzeitgedächtnis* können durchschnittlich  $7 \pm 2$  Informationseinheiten kurzfristig gehalten werden (Miller, 1956). Die Manipulation von Informationen in diesem temporärem und kapazitiv begrenztem Kurzzeitspeicher wird dabei durch die *zentrale Exekutive* des *Arbeitsgedächtnisses* ermöglicht (Baddeley, 1992), die auf zwei modalitätsspezifische Subsysteme in Form eines verbalen und eines visuell-räumlichen Kurzzeitspeichers zurückgreift (*phonologische Schleife* und *visuell-räumlicher Notizblock*).

Die langfristige Speicherung von Information wird dem *Langzeitgedächtnis* zugeschrieben, für das eine weitgehend unbegrenzte Kapazität angenommen wird.

Auf einer inhaltlichen Ebene lassen sich verschiedene Langzeitgedächtnissysteme unterscheiden. Squire (1987) untergliedert das Langzeitgedächtnis zunächst in ein deklaratives und in ein nicht-deklaratives Gedächtnissystem. Das *non-deklarative* bzw. *implizite* Gedächtnis wird hierbei weiter unterteilt in prozedurales Gedächtnis, Priming, einfaches klassisches Konditionieren und nicht-assoziatives Lernen. Das *deklarative* bzw. *explizite* Gedächtnis wird weiter eingeteilt in das semantische und das episodische Gedächtnis. Während das *semantische Gedächtnis* ein Wissenssystem repräsentiert, das kontextfreies Faktenwissen beherbergt, umfasst das *episodische Gedächtnis* Erinnerungen bzw. Ereignisse, die in einem zeitlich-räumlichen Kontext stehen. Nach Squire und Zola (1998) repräsentiert das episodische Gedächtnis das Tor zum semantischen Gedächtnis, d.h. Wissenserwerb ist zunächst an die Aufnahmesituation geknüpft. Geht dieser zeitlich-örtliche Kontext, also die episodische Komponente, verloren, wird der Inhalt semantisch. In Tulvings SPI-Modell („serial encoding – parallel storage – independent retrieval“) hingegen können semantische Gedächtnisinhalte unabhängig vom episodischen Gedächtnis abgespeichert werden (Tulving, 1995; Tulving & Markowitsch, 1998). Im Gegensatz zu Squire nimmt er eine andere Unterteilung des Langzeitgedächtnisses vor und unterscheidet insgesamt fünf Gedächtnissysteme, die phylo- und ontogenetisch aufeinander aufbauen. Entsprechend der Hierarchie folgen auf das prozedurale Gedächtnis Priming, perzeptuelles Gedächtnis, das Wissenssystem (semantisches Gedächtnis) und schließlich das episodisch-autobiographische Gedächtnis. Suddendorf und Corballis (2007) schlagen ein Modell vor, das Aspekte beider beschriebenen Modelle vereint und zusätzlich das prospektive Gedächtnis integriert. Das *prospektive Gedächtnis* bezeichnet die Fähigkeit, eine gefasste Verhaltensintention zu einem zukünftigen Zeitpunkt oder bei Eintreten eines bestimmten Ereignisses in der Zukunft abrufen zu können. Die Fähigkeit neue Informationen aufzunehmen, zu speichern, um sie nach Retention wieder abrufen zu können, wird als *Neugedächtnis*(-bildung) bezeichnet, wohingegen das *Altgedächtnis* („remote memory“) das Erinnern von weiter zurückliegenden, bereits verankerten Gedächtnisinhalten meint.

### 2.1.3.2 Gedächtnisprozesse

Auf einer weiteren Ebene lassen sich hinsichtlich der Neugedächtnisbildung verschiedene Gedächtnisprozesse differenzieren. Zunächst erfolgt die Aufnahme von Informationen im Rahmen des *Enkodierungsprozesses*. In der darauffolgenden *Konsolidierungsphase* werden die erworbenen Inhalte integriert und verfestigt. In der *Abrufphase* kommt es dann zum Erinnern der verankerten Gedächtnisrepräsentationen. Der Vorgang der Erinnerung episodischer Gedächtnisinhalte wird auch als Ekphorie bezeichnet und ermöglicht letztlich das sogenannte „mentale Zeitreisen“ („mental time travel“), das „Wiedererleben“ vergangener Episoden mit autooetischem Bewusstsein (Markowitsch & Staniloiu, 2011b). Der Gedächtnisabruf ist unweigerlich an eine erneute Enkodierung (Re-Enkodierung) der erinnerten Gedächtnisinhalte gebunden.

Der Hippocampus ist nach den komplementären Erkenntnissen von Läsionsstudien und Studien, die auf Methoden der funktionellen Bildgebung zurückgreifen, sowohl für die Enkodierung, Konsolidierung und zumindest initial auch für den Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte von Bedeutung.

Nach aktuellen Vorstellungen zu den neurobiologischen Grundlagen des Gedächtnisses werden neue Erfahrungen gleichzeitig sowohl neokortikal in einem weitreichenden und distribuierten Netzwerk als auch hippokampal enkodiert. Die parallele Verarbeitung durch diese zwei Speichersysteme mit unterschiedlichen Charakteristika ermöglicht eine rasche Akquisition neuer relevanter Informationen bei gleichzeitig gewährleisteter Stabilität bereits vorhandener Gedächtnisinhalte (Diekelmann & Born, 2010; McClelland, McNaughton & O'Reilly, 1995). Der Hippocampus repräsentiert in diesem sogenannten Zwei-Stufen-Modell der Konsolidierung („two-stage model of memory consolidation“) eine Art temporären Zwischenspeicher, der aufgrund seiner hohen Plastizität ein schnelles Lernen ermöglicht. Das neokortikale System stellt den finalen Langzeitspeicher dar, der neue Gedächtnisinhalte in einem graduellen und länger andauernden Konsolidierungsprozess integriert. Während der Konsolidierungsphase fungiert der Hippocampus als

„Trainer“ des Neocortex, indem die neokortikal abgelegten Gedächtnisrepräsentationen in einer Art Postprocessing wieder und wieder reaktiviert und damit, dem Hebbschen Prinzip folgend (Brown & Milner, 2003), neuronal verfestigt werden. Im Rahmen der Konsolidierung erfolgt darüber hinaus ein Assimilationsprozess, in dessen Verlauf neue Gedächtnisinhalte in bereits bestehende Netzwerke integriert werden (Walker & Stickgold, 2010). Eine besondere Rolle scheint in diesem Zusammenhang auch die Konsolidierung im Schlaf zu spielen (Diekelmann & Born, 2010). Der Schlafzustand ermöglicht im Gegensatz zum Wachzustand ein *Offline-Processing* der zu konsolidierenden Gedächtnisinhalte, d.h. eine Verarbeitung ohne die potenziell interferierende parallele Enkodierung neuer Erfahrungen.

Hinsichtlich der Konsolidierung lassen sich kurz-, mittel- und langfristige Prozesse differenzieren, denen verschiedene neuronale Mechanismen zugrunde liegen. Hinweise für eine schnelle initiale Konsolidierung innerhalb von Sekunden liefert die Arbeit von Gleissner et al. (1997), in der Patienten mit Epilepsie keine retrograde Amnesie für verbale Gedächtnisinhalte aufwiesen, die im Rahmen der Wadaprozedur (auch: intrakarotidaler Amobarbitaltest; IAT) unmittelbar vor Narkotisierung der sprachdominanten Hemisphäre präsentiert worden waren. Demnach wird eine relativ stabile Repräsentation der enkodierten Inhalte binnen Sekunden etabliert, die nicht allein auf elektrophysiologische Prozesse zurückzuführen ist. Dieser schnell wirksame Konsolidierungsmechanismus wird als *synaptische Konsolidierung* (Frankland & Bontempi, 2005) bezeichnet, bei der es zur Bildung neuer und Stärkung bestehender synaptischer Verknüpfungen in hippokampalen Schaltkreisen kommt (Kandel, 2001). Einen Überblick über die molekularen Grundlagen der synaptischen Konsolidierung gibt die Arbeit von Dudai (2004), in der auch ein Modell der synaptischen Konsolidierung formuliert wird.

Vom Prozess der synaptischen Konsolidierung, der in den ersten Minuten bis Stunden nach dem Erwerb von Gedächtnisinhalten vonstatten geht, ist die *Systemkonsolidierung* zu unterscheiden, die sich über einen deutlich längeren Zeitraum vollzieht. Der oftmals zu verzeichnende zeitliche Gradient bei retrograder Amnesie nach Hippocampuschädigung, bei dem nach dem „first in – last out“ Prinzip länger



zurück liegende Ereignisse besser erinnert werden als jüngere Erlebnisse, verweist darauf, dass der Abruf von Gedächtnisinhalten nach einer längeren, bisweilen Jahre dauernden Phase der Konsolidierung ohne Beteiligung des Hippocampus möglich ist (Alvarez & Squire, 1994; Wang, Teixeira, Wheeler & Frankland, 2009). Während Moscovitch et al. (2005) dies zwar für das semantische Gedächtnis bestätigt sehen, schlussfolgern die Autoren in ihrem 2005 veröffentlichten *Review* zur funktionellen Neuroanatomie des episodischen, semantischen und räumlichen Gedächtnisses, dass sich das lebhaftes („vivid“) Erinnern autobiographischer Episoden zu keiner Zeit losgelöst vom Hippocampus vollziehen kann (Moscovitch, 2008). Anstelle der klassischen Konsolidierungstheorie schlagen Moscovitch et al. (2005) die sogenannte *Multiple Trace* Theorie vor, nach der der Hippocampus, genauer der hippocampale Komplex (s.o.), jegliche neue, dem Bewusstsein zugängliche Erfahrungen enkodiert, die entsprechenden neokortikal distribuierten Repräsentationen zu einer Gedächtnisspur („trace“) zusammenfügt und hippocampal indiziert (siehe auch Teyler & DiScenna, 1986). Die so gebildete Gedächtnisspur repräsentiert sowohl den Inhalt als auch die damit assoziierte bewusste Erfahrung. Im Rahmen des Gedächtnisabrufs, der durch innere oder äußere Hinweisreize initiiert werden kann, wird über den hippocampalen Index die neokortikale Gedächtnisspur reaktiviert. Der Abruf führt zu einer Re-Enkodierung und initiiert damit die Bildung einer neuen Gedächtnisspur (Moscovitch, 2008). Hierdurch wird die ursprüngliche Gedächtnisspur gestärkt, erweitert oder modifiziert (vgl. Lee, 2008; Schiller & Phelps, 2011). Während semantische Inhalte über multiple, im Lernprozess generierte Gedächtnisspuren repräsentiert sind, die irgendwann losgelöst vom hippocampalen System abgerufen werden können, sind episodische Erlebnisse per se einzigartig und deren Ekphorie sei folglich fortwährend auf die Integrität des Hippocampus angewiesen.

Weitere Evidenz für die unterschiedliche Abhängigkeit des semantischen und episodischen Gedächtnisses von hippocampalen Strukturen liefern die Beschreibungen von Patienten mit Entwicklungsamnesie („developmental amnesia“), die aufgrund früher bilateraler Schädigungen des Hippocampus eine globale anterograde Amnesie aufweisen und dennoch in der Lage sind, ein semantisches Wissenssystem aufzubauen (Vargha-Khadem, Gadian & Mishkin, 2001).

Indirekte Unterstützung für die von Moscovitch et al. (2008; 2005) vertretene Ansicht, dass lebhaftes Erinnern zeitlebens vom Hippocampus abhängt, liefert eine Arbeit von Hassabis et al. (2007), in der gezeigt werden konnte, dass Patienten mit Amnesie aufgrund einer bilateralen Hippocampusschädigung deutliche Probleme hinsichtlich der kohärenten detailreichen Imagination neuer Erfahrungen und zukünftiger Ereignisse aufwiesen. Die registrierten Defizite hinsichtlich der räumlichen Kohärenz stehen im Einklang mit der *Cognitive Map* Theorie (Burgess, Maguire & O'Keefe, 2002; O'Keefe & Nadel, 1978), nach der das hippokampale System für die Bildung allozentrischer räumlicher Repräsentationen benötigt wird. Demnach scheint das hippokampale System sowohl bei der Generierung zukünftiger Ereignisse und fiktiver Erfahrungen vor dem inneren Auge als auch beim erneuten Durchleben bzw. Rekonstruieren vergangener autobiographischer Episoden vor dem inneren Auge von entscheidender Bedeutung zu sein (Addis & Schacter, 2008; Gilboa, Winocur, Grady, Hevenor & Moscovitch, 2004; Hassabis et al., 2007). Die systematische Analyse des autobiographischen Gedächtnisses bleibt jedoch aufgrund der Einzigartigkeit einer jeden Biographie eine methodische Herausforderung für die Neuropsychologie (Bayley, Hopkins & Squire, 2003). Einen detaillierten Überblick zur Rolle des Hippocampus bei der Imagination und Vorhersage zukünftiger Ereignisse liefert die Übersichtsarbeit von Buckner (2010).

Evidenz für eine Dissoziation zwischen mittel- und langfristigen Konsolidierungsprozessen findet sich in einer Fallbeschreibung von De Renzi und Lucchelli (1993). In Folge einer hypoxischen Hirnschädigung wies der 24-jährige Patient eine die Lebensspanne umfassende retrograde Amnesie auf, während der Erwerb neuer Informationen und deren Abruf nach einem vierstündigen Retentionsintervall unbeeinträchtigt waren. Die neu erlernten Informationen wurden jedoch wenige Tage später nahezu vollständig vergessen. Eine durchgeführte Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erbrachte den Befund eines bilateralen temporoposterioren Hypometabolismus.

Die Befundkonstellation aus unauffälliger Langzeitgedächtnisleistung bei Standard-Retentionsintervallen von bis zu 60 Minuten gefolgt von einem überproportionalen

Verlust dieser initial abrufbaren Inhalte nach längeren *Delays* von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen wurde bereits mehrfach beobachtet und in Form von Einzelfallbeschreibungen, aber auch Serien von Patienten veröffentlicht (Bell & Giovagnoli, 2007). Einen exzellenten Überblick über dieses Phänomen, das von einigen Autoren als *Langzeitamnesie* („long-term amnesia“; Kapur et al., 1997; Mayes et al., 2003) bezeichnet wurde, findet sich in dem Übersichtsartikel von Butler et al. (2008), die jedoch den Terminus *akzeleriertes Langzeitvergessen* („accelerated long-term forgetting“) präferieren. Da es sich in den veröffentlichten Arbeiten im Gegensatz zum oben aufgeführten *Case Report* von De Renzi und Lucchelli (1993) ausschließlich um Patienten mit Epilepsie handelt, werden als ätiologische Faktoren des akzelerierten Langzeitvergessens epileptische Anfälle, epileptische Funktionsstörungen, der Epilepsie zugrundeliegende Läsionen im mesialen Temporallappen sowie kognitive Störwirkungen der antiepileptischen Medikation diskutiert.

Im Tiermodell konnten bereits unterschiedliche Mechanismen für mittelfristige (24-Stunden Retentionsintervall) versus langfristige (4-Wochen Retentionsintervall) Konsolidierungsprozesse identifiziert werden (Remondes & Schuman, 2004). Die durch eine gezielte elektrolytische Läsion herbeigeführte Unterbrechung der temporoammonischen Bahn in der Ratte bei unbeeinträchtigtem Tractus perforans führt zwar zu keiner Einschränkung der Akquisition räumlicher Gedächtnisinhalte und deren Abruf nach einem 24-Stunden Retentionsintervall, jedoch erweist sich der Abruf nach 4 Wochen als beeinträchtigt. Die gleiche Befundkonstellation findet sich, wenn die Läsion binnen der ersten 24 Stunden nach dem Lernvorgang gesetzt wurde. Erfolgt die Unterbrechung der temporoammonischen Bahn erst 3 Wochen nach Akquisition zeigt sich hingegen kein Defizit im Gedächtnisabruf nach 4 Wochen. In dem aus diesen Ergebnissen abschätzbaren Zeitfenster scheint der temporoammonische *Input* von entscheidender Bedeutung für die langfristige Konsolidierung von Gedächtnisinhalten.

In neuropsychologischen Gedächtnisparadigmen wird zwischen freiem Abruf, Abruf mit Hinweisreizen und Rekognition unterschieden (Thöne-Otto et al., 2010).

Der nicht erfolgreiche Abruf von Gedächtnisinhalten kann durch Störungen der vorausgegangenen Gedächtnisprozesse der Enkodierung und Konsolidierung bedingt sein. Alternative Erklärungen für einen gescheiterten Abruf wären das Vergessen zuvor abrufbarer Inhalte oder ein temporäres oder anhaltendes Zugriffsproblem.

Aufgrund der automatischen Re-Enkodierung beim Abruf von Gedächtnisinhalten ist es unter Verwendung der funktionellen Bildgebung schwierig, eine registrierte Aktivierung der hippokampalen Strukturen getrennt auf Abruf- oder auf Re-Enkodierungsprozesse zurückzuführen. Funktionelle Bildgebungsstudien zum Gedächtnis basieren daher meist auf der Unterscheidung neuronaler Aktivitätsmuster während der Enkodierung, die mit einem erfolgreichen versus nicht erfolgreichen späteren Abruf assoziiert sind. Dieser sogenannte *Subsequent Memory Effect* erbrachte über eine Vielzahl an Studien konsistent den Befund einer erhöhten Aktivierung der medialen Temporallappenstrukturen und des Präfrontalcortex während der Enkodierung später korrekt wieder erkannter Stimuli.

Hinsichtlich der Rolle des Hippocampus bei der Rekognition wird ferner zwischen dem Wiedererkennen auf Grundlage bewussten Erinnerns („remember“ bzw. „recollection“) und eines bloßen Gefühls von Vertrautheit bzw. Familiarität („know“) unterschieden (Tulving, 1985; Wixted, 2009). Die bereits zuvor angeführte Entwicklungsamnesie von Patienten mit früh aufgetretener bilateraler Hippocampusschädigung zeichnet sich durch eine relativ erhaltene Wiedererkennungseistung auf Basis der Vertrautheit aus. Diese demonstrierte Dissoziation verweist auf eine Unabhängigkeit dieser Form der Rekognition von hippokampalen Strukturen (Vargha-Khadem et al., 2001). Familiarität wird nach der aktuellen Studienlage primär mit dem perirhinalen Cortex in Verbindung gebracht (Eichenbaum, Yonelinas & Ranganath, 2007; Skinner & Fernandes, 2007).

### **2.1.3.3 Funktionelle Spezialisierung innerhalb des Hippocampus**

Trotz der methodischen Schwierigkeiten, neuronale Korrelate des Abrufs von Re-Enkodierungsprozessen zu trennen, wird eine unterschiedliche Rolle der anterioren und posterioren Abschnitte des Hippocampus bei Enkodierungs- und Abrufprozessen

diskutiert. Eine Metaanalyse basierend auf 52 Gedächtnisstudien, die für die Registrierung der Hirnaktivität die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt hatten, erbrachte den Befund, dass während des Enkodierungsprozesses primär rostrale Bereiche des Hippocampus von Bedeutung sind, während der Abrufprozess im Wesentlichen mit einer Aktivierung des kaudalen Abschnitts des Hippocampus assoziiert war (Lepage, Habib & Tulving, 1998). Auf Grundlage dieser unerwarteten Ergebnisse formulierten die Autoren das *HIPER* (Hippocampal Encoding/Retrieval) Modell, das hinsichtlich der genannten Gedächtnisprozesse eine funktionelle Spezialisierung der anterioren und posterioren Hippocampusabschnitte annimmt. Im Gegensatz hierzu ergab die Zusammenschau von fMRT-Studien zum Gedächtnis (Schacter & Wagner, 1999), dass sowohl Enkodierung als auch Abruf mit Aktivierungen in posterioren Bereichen der mesialen Temporallappenregion einhergingen. Die intrakranielle Ableitung evozierter Potenziale mit hippokampalen Tiefenelektroden bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie verweist auf höhere neuronale Aktivität in posterioren Abschnitten des Hippocampus sowohl bei der Enkodierung als auch bei der Rekognition einzelner Wörter eines kontinuierlichen Gedächtnisparadigmas (Ludowig et al., 2008). In dieser Studie war der Hippocampuskopf im Einklang mit bildgebenden Studien (Daselaar, Fleck & Cabeza, 2006; Dolan & Fletcher, 1997; Tulving, Markowitsch, Craik, Habib & Houle, 1996) am Erkennen neuartiger Reize beteiligt. In einer fMRT-Studie von Strange et al. (2005) konnte gezeigt werden, dass mit steigender Familiarität der Lerninhalte eine Verschiebung der neuronalen Aktivierung von anterioren zu posterioren Bereichen des Hippocampus stattfindet. Dieser beobachtete Gradient spiegelt nach Meinung der Autoren die funktionelle Spezialisierung der anterioren und posterioren Hippocampusabschnitte bei der Enkodierung neuer und beim Abruf vertrauter Informationen wider.

Tierexperimentelle Studien verweisen auf die besondere Rolle der mittleren bis posterioren hippokampalen Abschnitte für das räumliche Gedächtnis bei relativer Unabhängigkeit vom anterioren Hippocampus (Moser & Moser, 1998). Analog konnte im Humanbereich gezeigt werden, dass die Hippocampi Londoner Taxifahrer in Abhängigkeit ihrer Fahrerfahrung ein größeres Volumen des posterioren Abschnitts

aufwiesen als Kontrollprobanden (Maguire et al., 2000). Für den anterioren Hippocampusabschnitt fand sich hingegen ein inverser Zusammenhang zwischen Fahrerfahrung und Volumen. In einem längsschnittlichen, kontrollierten Studiendesign unter Verwendung der voxelbasierten Volumetrie (VBM) konnten Draganski et al. (2006) demonstrieren, dass die Hippocampi sowie parietale Kortexareale von Medizinstudenten nach einer dreimonatigen Examensvorbereitung einen Zuwachs an grauer Substanz aufwiesen. Drei Monate nach dem Examen, nach einer Phase ohne intensives Lernen, war die Zunahme an grauer Substanz in posterioren Abschnitten der Hippocampi sogar noch ausgeprägter. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als lerninduzierte Veränderungen der grauen Substanz und diskutieren eine Größenzunahme der Nervenzellen sowie Synapto- und Neurogenese als mögliche Mechanismen.

#### **2.1.3.4 Funktionelle Spezialisierung des linken und rechten Hippocampus**

Jenseits der funktionellen Spezialisierung entlang der Längsachse des Hippocampus stellt sich die Frage, inwieweit der linke und der rechte Hippocampus unterschiedliche Funktionen erfüllen. Relevante Befunde zu dieser Frage entstammen in erster Linie der neuropsychologischen Forschung zur Temporallappenepilepsie und deren operativer Behandlung.

Während bilaterale Schädigungen des Hippocampus zu einer globalen Amnesie führen können (Rempel-Clower, Zola, Squire & Amaral, 1996; Zola-Morgan, Squire & Amaral, 1986), finden sich bei unilateraler Schädigung primär materialspezifische Gedächtnisdefizite. Bei typischer Hemisphärendominanz für Sprach- und Gedächtnisprozesse sind linkshemisphärische Läsionen des Hippocampus mit Störungen des verbalen Gedächtnisses assoziiert (Helmstaedter et al., 1997a; Jones-Gotman et al., 1993; Milner, 1972). Weniger konsistent ist das Bild für rechtsseitige Schädigungen des Hippocampus, die eher mit nonverbalen mnestischen Defiziten einhergehen (Gleissner et al., 1998; Helmstaedter, Pohl & Elger, 1995; Helmstaedter, Pohl, Hufnagel & Elger, 1991). Im Einklang mit den Ergebnissen aus klinischen Läsionsstudien demonstrierten neurowissenschaftliche Bildgebungsstudien an

Gesunden eine erhöhte Aktivierung der linkshemisphärischen temporomesialen Strukturen bei verbalen Gedächtnisaufgaben, während visuell-räumliche Gedächtnisinhalte wie Muster oder Gesichter mit bilateraler oder rechtshemisphärischer Aktivierung einhergingen (Kelley et al., 1998; Nyberg, McIntosh, Houle, Nilsson & Tulving, 1996; Rosazza et al., 2009). Golby et al. (2001) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Verbalisierbarkeit des Stimulusmaterials und der Lateralisation der präfrontalen und temporomesialen Aktivierung (vgl. Helmstaedter et al., 1995).

Aus der Zusammenschau ihrer Ergebnisse aus neuropsychologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen an Patienten mit Temporallappenepilepsie schlussfolgern Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleissner und Elger (1997a), dass die beobachtete Materialspezifität nicht auf die Spezialisierung des linken versus rechten Hippocampus zurückzuführen ist, sondern auf die funktionelle Spezialisierung der mit dem jeweiligen Hippocampus interagierenden neokortikalen Strukturen. So ist aufgrund seiner neuroanatomischen Nähe zur sprachdominanten, zumeist linken Hemisphäre der linke Hippocampus primär an verbalen Gedächtnisprozessen beteiligt. Demnach wären die hippokampal assoziierten Gedächtnisfunktionen und -prozesse originär nicht materialspezifisch.

## 2.2 Mesiale Temporallappenepilepsie

### 2.2.1 Epilepsie

*Epilepsie* bezeichnet einen Zustand des Gehirns, der durch eine fortwährende Prädisposition, epileptische Anfälle zu generieren, charakterisiert ist (Beyenburg et al., 2008). Ein *epileptischer Anfall* ist definiert als eine akute transiente Dysfunktion innerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS), die auf paroxysmale hochfrequente und synchrone Entladungen von Nervenzellverbänden zurückzuführen ist. Sowohl die Ursachen als auch die klinischen Erscheinungsformen dieser chronischen neurologischen Störung sind ausgesprochen vielfältig. Die Zuordnung zu distinkten Epilepsiesyndromen erfolgt primär auf Grundlage der charakteristischen Anfallstypen, der Ätiologie und klinisch-demographischer Variablen (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981, 1989).

Während bei *lokalisationsbezogenen* Epilepsien sogenannte *fokale* bzw. *partielle* Anfälle auftreten, die ihren Ursprung in einer umschriebenen Region des Gehirns haben, sind bei *primär generalisierten* Anfallsformen von Beginn an beide Hemisphären im Anfall betroffen. Bei fokal eingeleiteten Anfällen kann es im Verlauf zu einer Anfallsevolution mit Ausbreitung der epileptischen Aktivität auf die kontralaterale Hemisphäre kommen. In diesem Fall spricht man von *sekundärer Generalisierung*.

Die klinische Manifestation epileptischer Anfallsereignisse variiert in Abhängigkeit der Topographie der involvierten Hirnareale, d.h. vor dem Hintergrund der funktionellen Spezialisierung innerhalb des Gehirns können Anfälle je nach ihrem Ursprungsort und ihrer Ausbreitung unterschiedliche Effekte auf das Erleben und Verhalten haben und zu unterschiedlichen Funktionsstörungen führen. Die Anfallssymptomatik kann so die Wahrnehmung, das Bewusstsein, das Vegetativum und/oder die Motorik betreffen (Noachtar et al., 1998).

Vor dem Hintergrund der strukturellen und funktionellen Komplexität des menschlichen Gehirns ergeben sich vielfältige Ursachen für das Auftreten von Epilepsie. Aus pragmatischen Gründen erfolgt eine ätiologisch geleitete Unterteilung in idiopathische, symptomatische und kryptogene Epilepsien. Während bei



*idiopathischen* Epilepsien eine starke genetische Komponente angenommen wird und bereits durch Mutation bedingte Alterationen von Ionenkanälen als Ursache identifiziert werden konnten (Gardiner, 2005; Gurnett & Hadera, 2007), lässt sich bei *symptomatischen* Epilepsien eine strukturelle Veränderung innerhalb des Zentralnervensystems in Form einer Läsion identifizieren. Bei *kryptogenen* Epilepsien wird zwar ebenfalls eine solche strukturelle Veränderung als Ursache der Epilepsie angenommen, aber eine epileptogene Läsion lässt sich bislang nicht mittels bildgebender Verfahren zur Darstellung bringen.

Im Jahr 2010 wurde von der ILAE Kommission zur Klassifikation und Terminologie eine revidierte Terminologie von Anfällen und Epilepsien veröffentlicht (Berg et al., 2010), die sich jedoch bislang weder im klinischen noch im wissenschaftlichen Bereich durchsetzen konnte. Daher wird an dieser Stelle auf eine Darstellung verzichtet.

### 2.2.2 Klinisches Bild

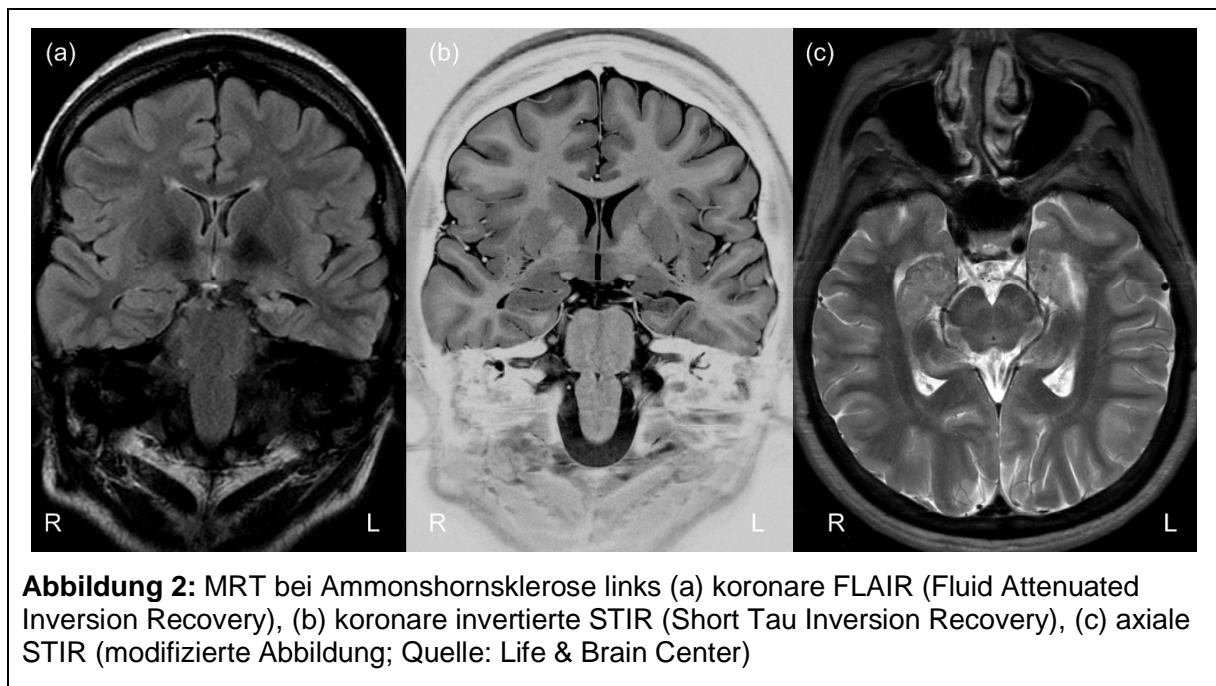
Die *mesiale Temporallappenepilepsie* (mTLE), die sich durch strukturell-morphologische Veränderungen der medialen Schläfenlappenregion auszeichnet, repräsentiert die häufigste lokalisationsbezogene Epilepsieform. Der Anfallsursprung liegt zumeist im *Hippocampus*, einer Struktur des limbischen Systems (siehe **Abschnitt 2.1**).

Das klinische Anfallsbild der mesialen Temporallappenepilepsie umfasst sehr häufig Auren (ca. 90% der Patienten), in der Regel komplex-fokale Anfälle und seltener auch sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Panayiotopoulos, 2007).

Subjektive Symptome im Rahmen einer *Aura*, die einen einfach-fokalen Anfall darstellt, sind primär epigastrische Empfindungen, die oft als ein aufsteigendes Gefühl aus dem abdominellen Bereich beschrieben werden. Auren können aber auch Déjà-vu bzw. Jamais-vu Phänomene oder affektive Symptome wie Angst umfassen. Auren können isoliert auftreten oder sich zu einem komplex-fokalen Anfall entwickeln, bei dem es initial zu einem ausdruckslosen Starren und Verharren mit Bewusstseinsstörung kommt, gefolgt von oro-alimentären (z.B. Schmatzen) und

später auch komplexeren Automatismen. Die Evolution zu einem *generalisierten tonisch-klonischen Anfall* beginnt mit einer bilateralen Tonisierung und geht dann in eine klonische Phase über, die u.a. mit motorischen Entäußerungen der Extremitäten einhergeht.

Das interiktale Oberflächen-EEG zeichnet sich durch eine temporal lokalisierte intermittierende Verlangsamung sowie durch anterior-temporale *Spike-Wave* Muster aus. Invasive iktale Ableitungen mittels hippocampaler Tiefenelektroden decken bereits epileptische Aktivität in den mesialen Temporallappenstrukturen auf, bevor im Oberflächen-EEG rhythmische Entladungen mit 5-8Hz registriert werden können (Engel, 2001).



In der hochauflösenden strukturellen Bildgebung mittels MRT (**Abbildung 2**) findet sich im Falle der Ammonshornsklerose (siehe **Abschnitt 2.2.3**) eine Signalerhöhung der betroffenen hippocampalen Strukturen auf T2-gewichteten und FLAIR-Aufnahmen (Fluid Attenuated Inversion Recovery; Urbach, 2005). Ferner lässt sich im Seitenvergleich eine Volumenminderung des pathologischen Hippocampus

feststellen. Ein indirekter Hinweis auf eine Atrophie des Hippocampus kann sich durch ein erweitertes Temporalhorn (Ventrikel) ergeben. Darüber hinaus kann sich mitunter ein Verlust der hippokampalen Binnenstruktur zeigen. STIR-Aufnahmen (Short Tau Inversion Recovery) erlauben eine detaillierte Darstellung der hippokampalen Anatomie (Hashiguchi et al., 2010; **Abbildung 2**).

Aufgrund ihrer hohen Prävalenz und ihrer meist umschriebenen Pathologie sowie der in vielen Fällen unzureichenden Anfallskontrolle durch Pharmakotherapie stellt die Hippocampussklerose (auch: Ammonshornsclerose) die häufigste Indikation für epilepsiechirurgische Eingriffe dar. Etwa 65% der epilepsiechirurgisch behandelten Patienten weisen eine Hippocampussklerose auf (Urbach, 2006). Ein detailliertes Bild der mesialen Temporallappenepilepsie mit Hippocampussklerose vermittelt der zu diesem Thema von Wieser erstellte ILAE Kommissionsbericht aus dem Jahre 2004 (Wieser, 2004).

Zu den weiteren möglichen Ursachen der mesialen Temporallappenepilepsie zählen zumeist niedrig maligne Tumoren, Dysplasien, vaskuläre Malformationen sowie posttraumatische oder (post-)entzündliche Veränderungen (Armstrong, 1993).

### 2.2.3 Hippocampussklerose

Neuropathologisch weist der betroffene, epileptogene Hippocampus in der Mehrzahl der Fälle neurodegenerative Veränderungen mit neuronalen Zellverlusten und reaktiver Gliose auf. Die *reaktive Gliose* in Form einer Proliferation von Astrozyten stellt eine Reaktion auf Schädigungen im ZNS dar und führt zu einer Vernarbung des Nervengewebes. Der betroffene Hippocampus erscheint daher auf makroskopischer Ebene volumengemindert und verhärtet. Eine derartige sklerotische Veränderung des Hippocampus wurde erstmals im Jahr 1825 von Bouchet und Cazauvieilh beschrieben (Bouchet & Cazauvieilh, 1825; Sano, 1997). Den gegenwärtig noch immer gebräuchlichen Begriff der *Ammonshornsclerose* prägte Sommer, der im Jahr 1880 eine Zusammenschau von Krankheitsgeschichten und Sektionsbefunden von 90 Patienten mit Anfallsleiden veröffentlichte und dabei pathologische Veränderungen des Ammonshorns und umgebender Strukturen als mögliches ätiologisches Substrat

der Epilepsie identifizierte. Der Titel seiner Arbeit lautet *Erkrankungen des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie*. Neben der tabellarischen Aufführung der Krankheitsgeschichten und Sektionsbefunde beinhaltet die Veröffentlichung erstmals eine detaillierte Beschreibung der mikroskopisch erfassten Veränderungen bei Ammonshornsklerose.

Gegenwärtig findet auch der Begriff der *Hippocampusklerose* als Synonym zur Ammonshornsklerose Verwendung. Während die Beschreibungen sowohl von Bouchet und Cazauviel (1825) als auch von Sommer (1880) auf post mortem Untersuchungen basierten, eröffnete sich durch Etablierung der Epilepsiechirurgie die Möglichkeit, die im Rahmen des Eingriffs gewonnenen hippocampalen Resektate systematisch zu untersuchen. So ist es gegenwärtig möglich, elektrophysiologische Messungen an menschlichen hippocampalen Resektaten in vitro und nahezu unmittelbar nach chirurgischer Entnahme vorzunehmen (Beck, Goussakov, Lie, Helmstaedter & Elger, 2000). Durch den Erkenntnisgewinn sowohl aus histopathologischen Untersuchungen an hippocampalen Resektaten des Menschen als auch aus Untersuchungen auf Basis von Tiermodellen der Epilepsie konnte das neuropathologische Bild der mesialen Temporallappenepilepsie präzisiert werden (Babb, 1999). Charakteristisch für die Ammonshornsklerose erscheint ein Verlust von Pyramidenzellen primär im CA1-Segment (Sommersektor) des Hippocampus. Darüber hinaus werden häufig auch Veränderungen in weiteren Subfeldern des Hippocampus sowie im Gyrus dentatus gefunden. Hinsichtlich des Zellverlusts erscheint der CA2-Sektor dabei relativ verschont (Blümcke, Beck, Lie & Wiestler, 1999; Majores, Schoch, Lie & Becker, 2007). Wyler et al. (1992) entwickelten eine vierstufige Klassifikation für den Schweregrad der temporomesialen Pathologie. Die temporomesiale Schädigung kann darin nach den Kriterien, die in **Tabelle 2** aufgeführt sind, als *leicht* (Grad I, „mild“), *mittelgradig* (Grad II, „moderate“), *mittelgradig bis stark* (Grad III, „moderate to marked“) und *stark* (Grad IV, „marked“) klassifiziert werden. Ein Wyler Grad III entspricht hierbei dem *klassischen* Bild einer Ammonshornsklerose mit Gliose und einem mehr als 50-prozentigen Nervenzellausfall in den Sektoren CA1, CA3 und CA4 bei weitgehend erhaltener Zelldichte in CA2. Die Wyler Klassifikation basiert auf der semi-quantitativen

Abschätzung der hippokampalen Zellverluste in den Sektoren des Cornu ammonis und berücksichtigt damit nicht den Grad der Nervenzellverluste im Körnerzellband des Gyrus dentatus.

Watson, Nielsen, Cobb, Burgerman und Williamson (1996) erweiterten die Wyler Klassifikation um eine Zwischenkategorie, da einige hippokampale Ausfallmuster nicht eindeutig einem Wyler Grad zuzuordnen waren. Die Kategorie ist zwischen den Wyler Graden II und III anzusiedeln und sie ist durch einen mehr als 50-prozentigen Zellverlust in CA1 in Kombination mit einem Zellausfall von 10-50% in CA3/CA4 charakterisiert. Die Autoren fanden eine gute Überstimmung zwischen dem erweiterten Klassifikationssystem und dem MR-tomographisch ermittelten Hippocampusvolumen.

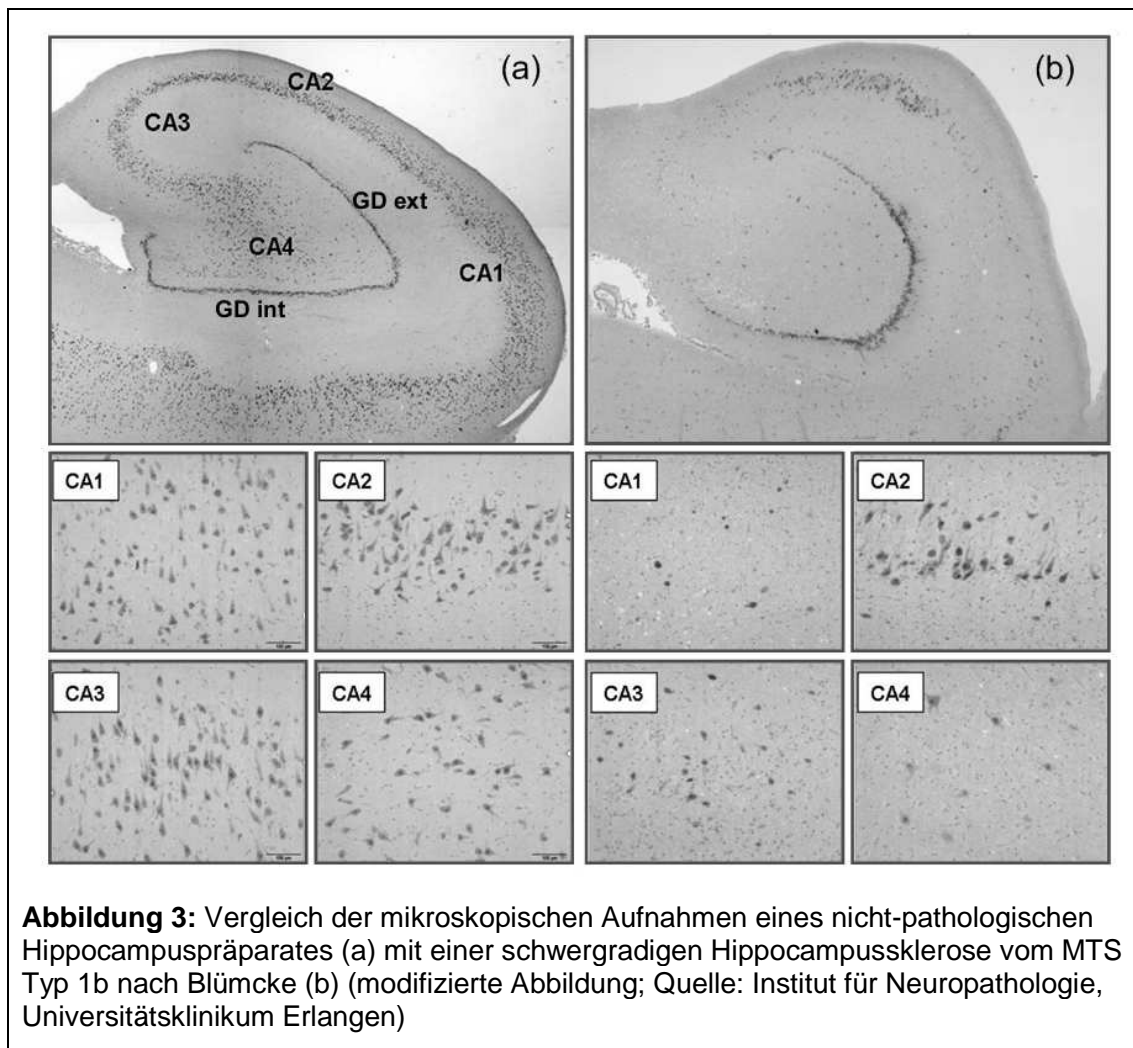
**Tabelle 2:** Wyler Klassifikation der Ammonshornsklerose

Klassifikation		Schwere- grad	Neuropathologischer Befund (Nervenzellverlust)				
			Gliose	CA1	CA2	CA3	CA4
Wyler Grad I		leicht	ja	<10%	-	<10%	<10%
Wyler Grad II		mittelgradig	ja	10-50%	-	10-50%	10-50%
	(Endfoliumsklerose)		ja	-	-	10-50%	10-50%
Wyler Grad III	(klassische AHS)	mittelgradig bis stark	ja	>50%	-	>50%	>50%
Wyler Grad IV	(vollständige AHS)	stark	ja	>50%	>50%	>50%	>50%

AHS, Ammonshornsklerose; CA, Cornu ammonis

Die Klassifikation der Ammonshornsklerose nach Wyler findet u.a. aufgrund ihrer Praktikabilität häufig Verwendung. Kritisiert wird jedoch die willkürliche Festlegung der Schwellenwerte der verschiedenen Schweregrade ohne Berücksichtigung klinischer Aspekte. Daher wurde im Jahr 2007 eine neue klinisch-neuropathologische Klassifikation der mesialen Temporallappensklerose (MTS) vorgeschlagen, die auf empirisch ermittelten hippokampalen Nervenzellausfallmustern basiert. Die multizentrische Studie (Blümcke, 2007; Blümcke et al., 2007) untersuchte hierfür die

Nervenzellverluste innerhalb von 178 Hippocampi, die im Rahmen der epilepsiechirurgischen Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie en bloc reseziert wurden. Mittels Clusteranalyse konnten vier Gruppen mit charakteristischen hippocampalen Ausfallmustern sowie eine Gruppe (19%) ohne Hinweise auf eine mesiale Temporallappensklerose (MTS) identifiziert werden.



Der größte Cluster (53%) zeichnete sich durch massive Zellverluste in allen Sektoren des Cornu ammonis aus, mit Zelldichten im Bereich von mindestens vier Standardabweichungen unterhalb der durchschnittlichen Werte der Autopsiekontrollen. Damit entsprach dieser als *MTS Typ 1b* bezeichnete Cluster einer

schwergradigen Hippocampussklerose (**Abbildung 3b**). Die zweitgrößte Gruppe (19%), *MTS Typ 1a*, entsprach dagegen eher der klassischen Ammonshornsclerose mit charakteristischem Zellverlust in CA1 und CA4 und weniger stark ausgeprägtem Zelluntergang (im Bereich von zwei Standardabweichungen unterhalb der durchschnittlichen Werte der Autopsiekontrollen) in den Sektoren CA2 und CA3. Übereinstimmend zeigten die MTS Typen 1a und 1b den massivsten Zellverlust im CA1-Feld. Hier lagen die Zelldichten beider Gruppen sieben Standardabweichungen unter den Mittelwerten der Autopsiekontrollen. Ein ähnlich hoch ausgeprägter, nahezu selektiver Zelluntergang im CA1-Sektor ist das charakteristische Merkmal der atypischen MTS Variante vom *Typ 2*, die auch als *CA1-Sklerose* bezeichnet wird. Bei der zweiten atypischen Untergruppe mit der Bezeichnung *MTS Typ 3* (7%) finden sich primär hippokampale Nervenzellverluste in CA4 und nur geringgradige Zellausfälle in den weiteren Abschnitten des Cornu ammonis, sodass sich das Bild einer *Endfoliumsklerose* ergibt. Analog zur Wyler Klassifikation spielt auch in dieser neu vorgeschlagenen Klassifikation nach Blümcke der Grad der Nervenzellverluste im Körnerzellband des Gyrus dentatus für die Zuordnung zu den verschiedenen Subtypen keine Rolle. Die statistisch ermittelten Untergruppen der neuen klinisch-neuropathologischen Klassifikation der mesialen Temporallappensclerose unterscheiden sich z.T. hinsichtlich klinisch relevanter Parameter wie der Dauer der Erkrankung, epilepsieassoziierten Risikofaktoren („initial precipitating incidents“) und dem postoperativen Anfallsoutcome.

Im Gyrus dentatus zeigt sich in der Mehrzahl der Patienten mit Hippocampussclerose eine pathologische Veränderung des Körnerzellbandes, die sogenannte *Körnerzelldispersion* („granule cell dispersion“; GCD; Houser et al., 1990). Hierbei erscheint das Stratum granulosum aufgrund einer veränderten Anordnung der Körnerzellen verbreitert. Die Grenzen des Körnerzellbandes fallen hierdurch unregelmäßig und unscharf aus. Blümcke et al. (2009) untersuchten die hippokampalen Resektate von 96 epilepsiechirurgisch behandelten Patienten mit Temporallappenepilepsie und fanden dabei drei histologisch unterscheidbare Gruppen. Die kleinste Gruppe (19% der Präparate) zeigte eine unauffällige

Körnerzellschicht („no granule cell pathology“; GCP), während eine weitere Gruppe (38%) ausschließlich durch einen substanziellen Körnerzellverlust charakterisiert war (GCP Typ 1). Die Mehrheit der untersuchten Präparate (51%) wies zusätzlich zum Zellverlust architektonische Abnormalitäten wie Körnerzelldispersion, Zellcluster in der molekularen Schicht, Bilamination oder ektopische Neurone auf (GCP Typ 2). Die architektonischen Auffälligkeiten traten dabei isoliert oder in Kombination auf.

Im Zuge des hippocampalen Zelluntergangs kommt es zu einer intrahippokampalen Reorganisation neuronaler Verschaltungen, die möglicherweise zur Epileptogenese beiträgt (Sloviter, 1999). Hierbei scheint insbesondere das Moosfasersystem des Gyrus dentatus von Bedeutung, das im gesunden Hippocampus, als zweite Station des trisynaptischen Schaltkreises, zu den Pyramidenzellen der CA3-Region projiziert (siehe **Abschnitt 2.1.2**). Bei Patienten mit Ammonshornsklerose zeigt sich eine axonale Reorganisation mit atypischer Aussprossung der Moosfasern („mossy fiber sprouting“) innerhalb der inneren Molekularschicht des Gyrus dentatus sowie eine erhöhte Synaptogenese (Nadler, 2003; Scharfman, Sollas, Berger & Goodman, 2003). Hierdurch können die Moosfasern der Körnerzellen auch auf die Dendriten anderer Körnerzellen treffen und so rekurrente synaptische Verbindungen knüpfen. Das Resultat ist eine monosynaptische exzitatorische Feedbackschleife, die zumindest im Tiermodell zur erhöhten Exzitabilität und chronischen epileptischen Anfällen führt (El Bahh et al., 1999; Mathern, Pretorius & Babb, 1995). Darüber hinaus konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass prolongierte Anfälle nicht nur die oben genannte Reorganisation anregen, sondern auch gleichzeitig die Neurogenese von Körnerzellen stimulieren (Parent et al., 1997).

Die hier beschriebenen pathologischen Veränderungen des Hippocampus sind nicht immer auf eine Hemisphäre beschränkt, sodass auch bilaterale Formen der Ammonshornsklerose auftreten. Oftmals zeigt sich jedoch eine Asymmetrie bzgl. des Schweregrades, d.h. ein Hippocampus weist das Bild einer Ammonshornsklerose auf, während sich der kontralaterale Hippocampus primär durch einen meist geringgradigen Zellverlust auszeichnet (Mathern et al., 1996).



Außerhalb der hippocampalen Strukturen finden sich mitunter zusätzliche neurodegenerative Veränderungen des entorhinalen Kortex und des Mandelkerns, die im Zusammenspiel mit der hippocampalen Formation bei der Generierung epileptischer Anfällen ebenfalls von Bedeutung sein können (Aroniadou-Anderjaska, Fritsch, Qashu & Braga, 2008; Spencer & Spencer, 1994; Zentner et al., 1999).

Abschließend ist noch festzuhalten, dass Fälle von Ammonshornsklerose ohne Anfallsmanifestation beschrieben wurden. Mittels struktureller Bildgebung untersuchten Kobayashi et al. (2002) insgesamt 52 Verwandte ersten Grades von Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie, die ihrerseits keinerlei Anzeichen für Epilepsie aufwiesen. Die volumetrische Analyse der MRT-Daten verwies bei 34% der Verwandten auf eine Hippocampusatrophie (davon 61% unilateral, 39% bilateral). Neben dem Volumenverlust fanden sich bei 78% dieser Subgruppe weitere Merkmale einer Hippocampussklerose wie eine erhöhte Signalintensität auf T2 gewichteten Aufnahmen und/oder eine auffällige hippocampale Binnenstruktur.

In einer prospektiven Case-Control Studie von Labate et al. (2010) wiesen etwa 30% der gesunden Kontrollen Hyperintensitäten im Bereich des Hippocampus auf, während eine hippocampale Atrophie nur bei einem Probanden der Kontrollgruppe (2%) auftrat. Die Kombination aus Atrophie und Hyperintensität fand sich ausschließlich bei den untersuchten Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie. In der Literatur wurden ferner post mortem Untersuchungen von Menschen mit Intelligenzminderung beschrieben, die den neuropathologischen Befund einer Hippocampussklerose aufwiesen, aber für die zu Lebzeiten nicht die Diagnose einer Temporallappenepilepsie gestellt wurde (Sylvester, 1984). Der Autor der Arbeit fand jedoch nach genauer Betrachtung der Akten retrospektiv Anzeichen für Anfallsereignisse mit einer potenziell epileptogenen Genese und diskutiert daher, ob diese spezielle Patientengruppe in Anbetracht der möglichen Hinweise auf eine Temporallappenepilepsie unterdiagnostiziert war.

Nichtsdestotrotz ist nach der Zusammenschau der verschiedenen zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten nicht auszuschließen, dass eine Ammonshornsklerose auch

ohne manifeste epileptische Anfälle bestehen kann und damit nicht unausweichlich zu einer symptomatischen Epilepsie führt.

#### **2.2.3.1 Pathogenese der Hippocampussklerose**

Bezüglich der Pathogenese der Hippocampussklerose wird diskutiert, ob der hippocampale Nervenzelluntergang Ursache oder Konsequenz der mesialen Temporallappenepilepsie ist (Mathern, Adelson, Cahan & Leite, 2002). Die zentrale Frage ist demnach, ob die epileptischen Anfälle lediglich ein Symptom der pathologischen Veränderung des Hippocampus sind oder ob der kumulative Effekt epileptischer Anfälle eine Rolle bei der Pathogenese der Ammonshornsklerose spielt. Darüber hinaus ist auch ein bidirektionaler Zusammenhang denkbar. Wie bereits zuvor beschrieben, vermutete Sommer (Sommer, 1880), dass die Ammonshornsklerose das ätiologische Substrat der Epilepsie ist. Im gleichen Jahr berichtete Pfleger (1880) über eine Schrumpfung und Sklerose des Ammonshorns eines im Status (epilepticus) verstorbenen Patienten. Fest steht, dass es im tierexperimentellem Bereich durch das gezielte Herbeiführen eines Status epilepticus zu neuronalen Zellverlusten im Hippocampus und dem Auftreten chronischer epileptischer Anfälle hippocampalen Ursprungs kommt (Ebert, Brandt & Löscher, 2002). Für den Humanbereich wurden frühkindliche, insbesondere komplexe Fieberkrämpfe als Risikofaktor für die Entwicklung einer Ammonshornsklerose identifiziert (Dubé, Brewster & Baram, 2009). So findet sich bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie eine deutlich erhöhte Rate (30-75%) von Fieberkrämpfen in der Krankengeschichte (Schulze-Bonhage, 2009). Der Umkehrschluss besitzt jedoch keine Gültigkeit, da nur ein geringer Prozentsatz (ca. 3%) von Patienten mit Fieberkrämpfen im Verlauf eine mesiale Temporallappenepilepsie entwickelt. Neben Fieberkrämpfen wurden auch andere medizinisch relevante Ereignisse, die vor dem Beginn der Epilepsie aufgetreten sind („initial precipitating incidents/events“), wie Schädel-Hirn-Traumata, Meningitis, Encephalitis oder perinatale Komplikationen mit einer temporomesialen Pathologie in Verbindung gebracht (French et al., 1993; Meyer, Falconer & Beck, 1954). In einer Studie von Mathern et al. (2002) fand sich

bei 87% der Patienten mit Hippocampussklerose ein solches initiales, der Epilepsie vorausgehendes Ereignis. Zumeist handelte es sich um Fieberkrämpfe. Bei den meisten Patienten mit Temporallappenepilepsie (23%) trat das Ereignis zwischen sechs und zwölf Monate nach der Geburt auf. Wenngleich die meisten medizinisch relevanten Ereignisse bei Patienten mit Temporallappenepilepsie vor dem fünften Lebensjahr auftraten, wurden in dieser Patientenstichprobe auch später auftretende Ereignisse bis zum 23. Lebensjahr registriert.

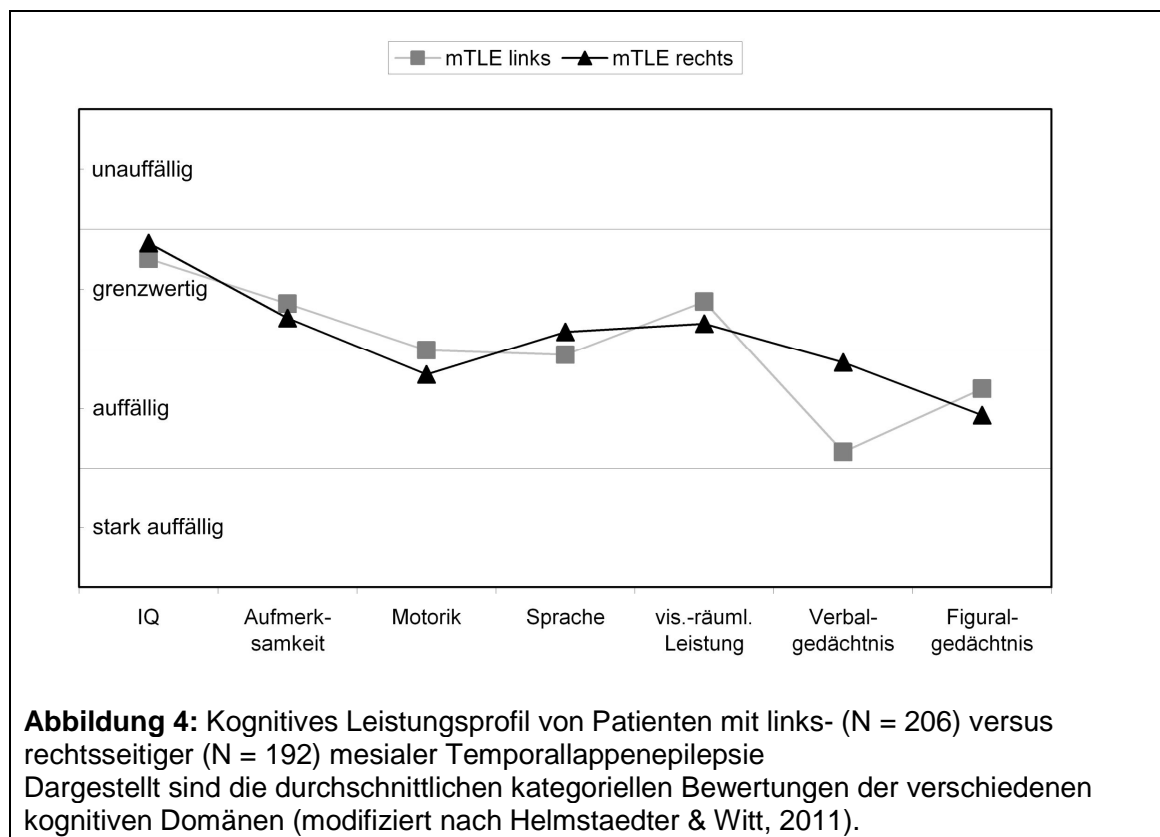
Mathern et al. (2002) schlugen, aufbauend auf Überlegungen von Meyer et al. (1954), ein Modell zur Pathogenese der Ammonshornsklerose vor. Die Autoren nehmen an, dass die Kaskade durch mindestens ein initiales Ereignis ausgelöst wird, das zumeist, aber nicht notwendigerweise in einem frühen Lebensabschnitt auftritt und zu einer Schädigung des Hippocampus führt. Auf diese initiale Schädigung folgt eine Latenzphase, in der zwar keine epileptischen Anfälle auftreten, aber sich bereits anatomische Veränderungen vollziehen. Im Rahmen dieser Veränderungen kommt es zu einem progredienten neuronalen Zelluntergang mit axonaler und synaptischer Reorganisation. Dies führt zu einer erhöhten Exzitabilität des Hippocampus, sodass in diesem frühen Stadium der Hippocampussklerose bereits erste spontane epileptische Anfälle auftreten. Durch die Progredienz der anatomischen Veränderungen zeigt sich im weiteren Verlauf eine Zunahme der Anfallsfrequenz. Zusätzlich nehmen die Autoren einen durch den kumulativen Effekt der Anfälle bedingten sekundären hippokampalen Zellverlust an. In der Folge erreicht die Entwicklung schließlich das finale Stadium der Ammonshornsklerose mit den bereits beschriebenen Charakteristika (siehe **Abschnitt 2.2.3**). Die in diesem Modell beschriebene Entwicklung korrespondiert mit dem prototypischen klinischen Verlauf der mesialen Temporallappenepilepsie mit anfänglichem Ansprechen auf die antiepileptische Behandlung und einer im späteren Verlauf auftretenden Pharmakoresistenz (Berg, 2008).

Ein umfassender historischer Abriss über die Entwicklung von Hypothesen zur Pathogenese der Ammonshornsklerose findet sich in den Arbeiten von Gates und Cruz-Rodriguez (1990), Thom (2009) und Meencke (2009).

### 2.3 Neuropsychologie der mesialen Temporallappenepilepsie

Charakteristisch für die mesiale Temporallappenepilepsie sind Störungen des deklarativen Gedächtnisses (Helmstaedter, 2002). Aus diesem Grund wird die mesiale Temporallappenepilepsie auch als Modell zu Erforschung deklarativer Gedächtnisfunktionen herangezogen.

**Abbildung 4** zeigt das neuropsychologische Profil von Patienten mit links- und rechtsseitiger mesialer Temporallappenepilepsie.



Den Tiefpunkt im Leistungsprofil bilden mnestiche Leistungen. In Abhängigkeit der Lateralisation der Epilepsie ergeben sich materialspezifische Gedächtnisdefizite. Während Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie größere Schwierigkeiten im Bereich der verbalen Lern- und Merkfähigkeit aufweisen, schneiden Patienten mit

rechtsseitiger Epilepsie tendenziell schlechter hinsichtlich der figuralen Gedächtnisleistung ab. Darüber hinaus können weitere kognitive Funktionsbereiche gestört sein. So fanden Hermann, Seidenberg, Schoenfeld und Davies (1997) neben mnestischen Defiziten zusätzliche Beeinträchtigungen der allgemeinen Leistungsfähigkeit sowie sprachlicher und visuell-räumlicher Funktionen.

Die Ätiologie kognitiver Funktionsstörungen bei Epilepsie ist komplex. Daher sollen die in Frage kommenden Einflussfaktoren im nächsten Abschnitt genauer beleuchtet werden.

### **2.3.1 Ätiologie kognitiver Störungen**

Neuropsychologische Defizite bei Epilepsie sind in der Regel multifaktoriell bedingt (Elger et al., 2004; Kwan & Brodie, 2001). Zum einen wirken sich im Bereich der symptomatischen Epilepsien wie der mesialen Temporallappenepilepsie strukturell-morphologische Veränderungen des Gehirns in Abhängigkeit ihrer Lateralisation und Lokalisation auf die Hirnfunktion aus, zum anderen sind bei Epilepsie funktionelle Einflussfaktoren auf die Leistungsfähigkeit zu berücksichtigen, die im Gegensatz zu den strukturell-morphologischen Faktoren prinzipiell reversibel sind (Helmstaedter & Witt, 2009). Dazu zählen insbesondere mögliche kognitive Störwirkungen der antiepileptischen Medikation (Loring, Marino & Meador, 2007; Park & Kwon, 2008) oder weiterer zentralnervös wirksamer Substanzen. Im Unterschied zu anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems zeichnet sich die Epilepsie durch dynamische epilepsieassoziierte Funktionsstörungen aus, die durch epileptische Anfallsereignisse, aber auch interiktuelle epilepsietypische Aktivitätsmuster bedingt sind. Das Ausmaß der kognitiven Defizite hängt hierbei von der Lokalisation und Ausbreitung der epileptischen Funktionsstörung sowie vom Erkrankungsbeginn und der Dauer und Schwere der Epilepsie ab (Helmstaedter & Witt, 2009).

In diesem ätiologischen Modell ist darüber hinaus die psychiatrische Komorbidität bei Epilepsie zu berücksichtigen, die zusätzlich zu den bereits genannten Faktoren zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen kann.

Im Falle einer epilepsiechirurgischen Behandlung sind iatrogene Effekte des Eingriffs zu beachten. Eine Operation birgt durch das Setzen einer gezielten neuen Läsion und durch mögliche Kollateralschäden oder Komplikationen die Gefahr einer postoperativen Leistungsver schlechterung (Helmstaedter, 2004; Helmstaedter et al., 2004c).

Kognitive Defizite bei Epilepsie können somit durch das Zusammenwirken der aufgeführten Einflussfaktoren, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird, sowie deren Interaktion bedingt sein. Abschließend sind die individuelle kognitive Reservekapazität und eine etwaige Kompensation der neuropsychologischen Defizite und der damit verbundenen Beeinträchtigungen im Alltag durch die funktionale Plastizität des menschlichen Gehirns zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist auch die Seneszenz von Bedeutung (Helmstaedter & Elger, 1999, 2009).

### **2.3.1.1      Läsion**

Kognitive Funktionsstörungen bei symptomatischen Epilepsien variieren in Abhängigkeit der Lokalisation, der Lateralisation, dem Ausmaß der Läsion und der Art der strukturellen Veränderung (Helmstaedter, 2009). Die mit Abstand häufigste Läsion bei mesialer Temporallappenepilepsie ist die Hippocampusklerose (siehe **Abschnitt 2.2.3**). Weitere potenziell epileptogene Läsionen des mesialen Temporallappens umfassen niedrig maligne Tumoren, Dysplasien, vaskuläre Malformationen sowie posttraumatische oder (post-)entzündliche Veränderungen.

Die der Epilepsie zugrunde liegende strukturell-morphologische Veränderung des mesialen Temporallappens führt primär zu den einleitend beschriebenen materialspezifischen Lern- und Merkfähigkeitsstörungen. Bei typischer Sprach- und Gedächtnisdominanz weisen Patienten mit linksseitiger Pathologie Störungen des deklarativen Verbalgedächtnisses auf, während eine Läsion des rechten mesialen Temporallappens eher mit nonverbalen Gedächtnisdefiziten einhergeht (Jones-Gotman et al., 1993; Milner, 1972).

Bei vergleichbarer Lateralisation und Lokalisation hängt der Grad der Gedächtnisstörung u.a. von der Pathologie ab, da diese einerseits das Ausmaß der Schädigung bestimmt und darüber hinaus auch mit dem Beginn der Erkrankung korreliert. So sind z.B. linkshemisphärische Hippocampussklerosen mit einer schlechteren verbalen Abrufleistung assoziiert als temporomesiale Tumoren (Helmstaedter et al., 1997a).

Ferner steht das Ausmaß der strukturell-morphologischen Schädigung, das mittels verschiedener Techniken quantifiziert werden kann, in Beziehung zum Ausmaß des neuropsychologischen Gedächtnisdefizits (Butler et al., 2009; Lencz et al., 1992; Sawrie et al., 2001). Für die vorliegende Arbeit sind in diesem Zusammenhang insbesondere Studien relevant, die hippokampale Nervenzelldichten erfasst haben. **Abschnitt 2.4** beschäftigt sich daher ausführlich mit bisherigen Studien zum Einfluss hippokampaler Nervenzelldichten auf neuropsychologische Gedächtnisleistungen.

Zum Verständnis globalerer, über die Gedächtnisfunktionen hinausgehender Defizite ist u.a. der Zeitpunkt der Schädigung von Bedeutung, da anlagebedingte oder früh erworbene Läsionen und die damit einhergehende Epilepsie Hirnreifungsprozesse und die Leistungsentwicklung stören und derart beeinflussen können, dass ein altersentsprechendes intellektuelles Leistungsniveau nicht erreicht wird (Hermann, Seidenberg & Bell, 2002; Kaaden et al., 2011).

Auf die Konsequenzen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs, in dessen Verlauf eine gezielte neue Läsion gesetzt wird, wird in **Abschnitt 2.3.2** eingegangen.

### **2.3.1.2      *Epileptische Funktionsstörung und Anfälle***

Als weiterer Einflussfaktor auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist die iktuale sowie interiktuale epileptische Aktivität zu nennen, die in Abhängigkeit der Lateralisation, Lokalisation und Ausbreitung zu unterschiedlichen Funktionsstörungen führen kann. Entsprechend dem Anfallsursprung und der Ausbreitung der epileptischen Aktivität ergibt sich eine Positiv- und Negativsymptomatik im (iktualen Phase) und nach dem Anfall (postiktualen Phase), die für die Bestimmung des Anfallsfokus von Bedeutung

sein kann (Rosenow et al., 2001). Die Dynamik der iktualen und postiktualen Symptome erlaubt hierbei eine Differenzierung von primär und sekundär involvierten Hirnarealen. Postiktual erholen sich Funktionen primär betroffener Nervenzellverbände im Bereich des Anfallsursprungs langsamer als diejenigen sekundär involvierter, weiter entfernt liegender Hirnregionen (Helmstaedter, Elger & Lendt, 1994a). Aber auch interiktual können Funktionen jenseits des eigentlichen Fokus durch Ausbreitung der epileptischen Aktivität gestört sein (Hermann & Seidenberg, 1995; Shulman, 2000). Dementsprechend können etwa bei der Anfallskontrolle von Epilepsien temporalen Ursprungs auch extratemporal assoziierte Leistungsverbesserungen („release effects“) beobachtet werden (Helmstaedter, 2004).

Was den Einfluss der epileptischen Funktionsstörung und der Anfälle auf die Kognition betrifft, sind neben der Lateralisation, Lokalisation und Ausbreitung auch der Beginn, die Dauer und die Schwere der Epilepsie von Bedeutung (Helmstaedter, 2009). Analog zu strukturell-morphologischen Veränderungen können auch die epileptische Funktionsstörung und epileptische Anfallsereignisse bei frühem Beginn Hirnreifungsprozesse und die Leistungsentwicklung stören sowie die funktionelle Hemisphärenspezialisierung beeinflussen (Helmstaedter, Fritz, Gonzalez Perez, Elger & Weber, 2006; Hermann et al., 2002; Janszky et al., 2003; Kaaden et al., 2011).

Jokeit et al. (1997) konnten zeigen, dass sekundär generalisierte Anfälle bei Patienten mit Temporallappenepilepsie mit einem erhöhten Risiko zusätzlicher extratemporal assoziierter Leistungsdefizite einhergehen.

Inwieweit (kumulative) epileptische Anfälle jenseits ihres möglichen Einflusses auf die Entwicklung und anfallsassoziierten Verletzungen (sekundäre Schädigung) progrediente neuropsychologische Defizite zu Folge haben, ist zumindest für den Humanbereich weiterhin umstritten (Helmstaedter & Elger, 1999, 2009; Hermann et al., 2006; Jokeit & Ebner, 1999).

Ebenfalls umstritten ist die gezielte „Behandlung des EEGs“ bei bestehender Anfallsfreiheit, wenngleich Studien zeigen konnten, dass eine Sanierung des EEGs



einen positiven Einfluss auf die Kognition und das Verhalten haben kann (Benbadis, 2010; Binnie, 2003; Jaseja, 2009).

Abschließend soll in Anbetracht des Fokus der vorliegenden Arbeit kurz auf den möglichen Einfluss der epileptischen Aktivität auf Gedächtnisprozesse eingegangen werden. In diesem Zusammenhang ist die transiente epileptische Amnesie (TEA) von Bedeutung. Bei der TEA handelt es sich um einen iktualen oder postiktualen Zustand von Patienten mit Temporallappenepilepsie, der sich als isolierte amnestische Episode manifestiert (Zeman, Boniface & Hodges, 1998). Als pathophysiologischer Mechanismus wird epileptische Aktivität im Bereich temporomesialer Strukturen diskutiert (Palmini, Gloor & Jones-Gotman, 1992). Die TEA ähnelt der transitorischen globalen Amnesie (TGA), ist jedoch oftmals von kürzerer Dauer und tritt zumeist nach dem Aufwachen auf. Darüber hinaus scheint die retrograde Amnesie bei der TEA zu persistieren.

Auch für das akzelerierte Langzeitvergessen, auf das bereits in **Abschnitt 2.1.3.2** eingegangen wurde, wird epileptische Aktivität als möglicher Mechanismus diskutiert (Butler & Zeman, 2008; Jokeit, Daamen, Zang, Janszky & Ebner, 2001).

### **2.3.1.3      *Antiepileptische Medikation***

Antiepileptika werden zur symptomatischen Behandlung epileptischer Anfälle eingesetzt. Primäres Ziel der antiepileptischen Therapie ist die maximale Kontrolle der Anfälle oder, falls keine Anfallsfreiheit erreicht werden kann, zumindest eine bedeutsame Verminderung der Anfallsfrequenz. Im Fokus der medikamentösen Therapie steht also nicht die Behandlung der eigentlichen Ursache der Epilepsie, sondern die Unterdrückung der Kernsymptomatik. Sofern es sich um eine chronische Epilepsie handelt und kein kurativer Behandlungsversuch in Form eines epilepsiechirurgischen Eingriffs erfolgt, ist eine dauerhafte, oft lebenslange Medikation zur Anfallsprophylaxe indiziert.

Grundsätzlich zielt die medikamentöse Therapie bei Epilepsie auf eine Kontrolle der Anfälle durch Modifikation der pathologisch veränderten neuronalen Erregbarkeit ab. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei das Verhältnis zwischen exzitatorischen und

inhibitorischen Transmittern, das im Fall von Epilepsie aus dem Gleichgewicht geraten ist. Zur Wiederherstellung dieses physiologischen Gleichgewichts und zur Stabilisierung des Membranpotentials der Nervenzellen existieren verschiedene pharmakologische Ansatzpunkte. Angriffspunkte auf molekularer Ebene umfassen spannungsabhängige und ligandengesteuerte Ionenkanäle, Neurotransmittertransporter sowie enzymatische Prozesse (Dannhardt & Kiefer, 2007; Sankar & Holmes, 2004). Sogenannte Breitband-Antiepileptika setzen gleichzeitig an verschiedenen dieser sogenannten *Targets* an, um ihre antiepileptische Wirkung zu entfalten.

Die Wahl der antiepileptischen Medikation wird maßgeblich bestimmt durch die Art der Anfälle bzw. durch das Epilepsiesyndrom. Neben der Wirksamkeit des Präparates sind als weitere Kriterien der Medikamentenauswahl Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen und die Praktikabilität hinsichtlich der Medikamenteneinnahme und des therapeutischen *Monitorings* zu nennen (Schmitz & Steinhoff, 2005). Bei Kinderwunsch ist darüber hinaus die Teratogenität eines antiepileptischen Medikaments zu beachten. Die Verträglichkeit der antiepileptischen Medikation ist neben der Wirksamkeit ein entscheidender Faktor sowohl für die Fortführung der Behandlung als auch für die *Compliance* bzw. Adhärenz des Patienten in Bezug auf die Einnahme des verschriebenen Medikaments (Bootsma et al., 2009).

Von neuropsychologischer Seite sind die unerwünschten Einflüsse der antiepileptischen Behandlung auf die Kognition von Bedeutung, da diese bei der Interpretation des neuropsychologischen Leistungsprofils im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik berücksichtigt werden müssen. Die Frage nach kognitiven Störwirkungen einer individuellen antiepileptischen Medikation kann aber auch im Zentrum der neuropsychologischen Untersuchung stehen, nämlich dann, wenn eine Optimierung der pharmakologischen Therapie angestrebt wird. In diesem Fall leistet die Neuropsychologie einen Beitrag zu Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung der konservativen Therapie bei Epilepsie.

Antiepileptika können aufgrund der durch sie induzierten Veränderung der Erregbarkeit von Nervenzellen kognitive Beeinträchtigungen hervorrufen oder bereits bestehende Defizite aggravieren (Oppenheim, Brunner, Popel, Kramer & Jokeit,

2009; Sankar & Holmes, 2004). Die unerwünschten Nebenwirkungen können verschiedene Bereiche der Kognition und des Verhaltens betreffen. Einerseits können antiepileptische Medikamente einen direkten Einfluss auf bestimmte Hirnleistungen haben, andererseits kann die Störung basaler Funktionen wie der Aufmerksamkeit sekundär zu Defiziten nachgelagerter Funktionen, z.B. zu Störungen des episodischen Gedächtnisses führen (Hoppe, Elger & Helmstaedter, 2007; Thompson, 1992). **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die neurokognitiven Effekte verschiedener Antiepileptika.

**Tabelle 3:** Überblick über die neurokognitiven Effekte von Antiepileptika (modifiziert nach Helmstaedter & Witt, im Druck)

	Aufmerksamkeit	Gedächtnis	Sprache	psychotrope Effekte
Lamotrigin (LTG)	0	0	-	↑
Levetiracetam (LEV)	0	0	0	↓/↑
Tiagabin (TGB)	0	0	0	0
Vigabatrin (VGB)	0	0	0	-
Felbamaf (FBM)	(↓)	-	-	-
Zonisamid (ZON)	(↓)	-	-	-
Oxcarbazepin (OXC)	↓/↑	0	-	-
Gabapentin (GBP)	↓	0	0	(↑)
Clobazam (CLB)	↓	0	-	↓
Valproinsäure (VPA)	↓	↓	0	↑
Carbamazepin (CBZ)	↓	↓	-	-
Phenytoin (PHT)	↓	↓	-	-
Phenobarbital (PB)	↓	↓	-	-
Topiramaf (TPM)	↓	↓	↓	(↓)

↓, negativer Effekt; ↑, positiver Effekt; ( ), möglicher Effekt; 0, kein Effekt; -, keine Evidenz

In der Übersicht, die auf verschiedenen *Reviews* zu kognitiven Störfwirkungen antiepileptischer Medikation fußt (Aldenkamp, 2001; Kwan & Brodie, 2001; Loring et al., 2007; Ortinski & Meador, 2004; Park & Kwon, 2008; Reijs, Aldenkamp & Dekrom,

2004), wird deutlich, dass insbesondere Aufmerksamkeitsfunktionen durch diese Klasse an Wirkstoffen beeinträchtigt sein können. Für die vorliegende Arbeit ist insbesondere der Einfluss der Medikation auf die Gedächtnisleistung von Bedeutung. Hier scheinen die Wirkstoffe Valproinsäure (VPA), Carbamazepin (CBZ), Phenytoin (PHT), Phenobarbital (PB) und Topiramat (TPM) von Relevanz (siehe auch Motamedi & Meador, 2004). In einer retrospektiven Untersuchung (Jokeit, Krämer & Ebner, 2005) konnte gezeigt werden, dass eine Monotherapie mit hohen Blutspiegeln der drei untersuchten Wirkstoffe CBZ, PB oder PHT im Vergleich zu niedrigen Blutspiegeln mit einer signifikant geringeren verbalen und nonverbalen Gedächtnisleistung nach Retention einherging, während keine Unterschiede bzgl. der Enkodierungs- bzw. Lernleistung zu registrieren waren. Die Autoren diskutieren diesen Befund des akzelerierten Vergessens als eine *drugload*-induzierte Konsolidierungsstörung.

Ferner sind Benzodiazepine, die ebenfalls in bestimmten Situationen zur Behandlung epileptischer Anfälle eingesetzt werden (z.B. Diazepam, Lorazepam, Clobazam, Clonazepam) mit anterograden Gedächtnisstörungen assoziiert (Stewart, 2005).

In der Regel erweisen sich die substanzspezifischen kognitiven Nebenwirkungen als dosisabhängig. Sie können bereits innerhalb des therapeutischen Bereiches und vor Erreichen des toxischen Bereiches auftreten. Um eine bessere Verträglichkeit zu gewährleisten, wird eine geringe Initial- und Zieldosis bei langsamer Aufdosierung empfohlen. Demgegenüber manifestieren sich in manchen Fällen bereits bei geringen Dosen bzw. niedrigen Serumspiegeln Nebenwirkungen, sodass von einer individuellen Vulnerabilität bzw. Unverträglichkeit im Sinne einer idiosynkratischen Reaktion ausgegangen werden muss (Zaccara, Franciotta & Perucca, 2007). Die kognitiven Nebenwirkungen von Antiepileptika erweisen sich prinzipiell als reversibel. In manchen Fällen tritt eine Erholung der kognitiven Funktionen bereits nach einer Dosisreduktion ein. In anderen Fällen ist das Absetzen bzw. der Austausch des Medikaments nötig (Lossius et al., 2008). Die Gefahr irreversibler Nebenwirkungen besteht jedoch, wenn Antiepileptika mit der pränatalen oder frühkindlichen Entwicklung interferieren (Harden et al., 2009; Holmes, Harden, Liporace & Gordon, 2007; Meador et al., 2009).

Hinsichtlich der möglichen kognitiven Störwirkungen lassen sich historisch drei Phasen in der Entwicklung von Antiepileptika differenzieren. Die erste Generation an Medikamenten, die zur antikonvulsiven Behandlung eingesetzt wurden, haben zum Teil stark sedierende Eigenschaften und führen eher zu Beeinträchtigungen der allgemeinen Leistungsfähigkeit. Die Antiepileptika der zweiten Generation erweisen sich zwar als weniger sedierend, können aber einen negativen Einfluss auf das psychomotorische Tempo und die Gedächtnisfunktionen ausüben. Die dritte Generation antiepileptischer Wirkstoffe scheint in der Tendenz eher psychotrope Nebenwirkungen zu haben.

Generell lässt sich festhalten, dass die sogenannten neueren Antiepileptika im Vergleich zu den klassischen Präparaten bei vergleichbarer Wirksamkeit generell günstigere kognitive Nebenwirkungsprofile aufweisen. Eine Ausnahme bildet hier der antiepileptische Wirkstoff Topiramat und fraglich auch Zonisamid (Park et al., 2008).

Bei unzureichender Anfallskontrolle trotz verschiedener Monotherapieversuche ist eine Kombinationstherapie mit mehreren Antiepileptika denkbar. Mit jedem zusätzlichen Medikament steigt jedoch das Risiko kognitiver Nebenwirkungen. Zum einen können die kombinierten Wirkstoffe synergistische negative Effekte auf die Kognition haben, zum anderen kann es auch zu Interaktionen zwischen den Antiepileptika kommen, sodass sich die negativen Auswirkungen potenzieren (Trimble, 1987). Von neuropsychologischer Seite lässt sich mit zunehmender *Gesamtdrugload*, definiert über die Anzahl der Antiepileptika, eine lineare Abnahme der Leistung in frontal assoziierten Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen feststellen (Witt & Helmstaedter, 2010). Mit jedem zusätzlichen Medikament zeigt sich eine signifikante Leistungsver schlechterung und unter Berücksichtigung der *Cutoffs* des hier eingesetzten *Screening*verfahrens (EpiTrack; Lutz & Helmstaedter, 2005) ist eine Kombinationstherapie mit zwei Wirkstoffen bereits mit einer beeinträchtigten Leistung assoziiert.

Bei chirurgischen Kandidaten ist aufgrund der Pharmakoresistenz eine Polytherapie die Regel. Zusätzlich zeichnet sich die Krankengeschichte oftmals durch eine Vielzahl fehlgeschlagener pharmakologischer Behandlungsversuche aus.

Angesichts der möglichen kognitiven Nebenwirkungen von Antiepileptika ist es wichtig festzuhalten, dass es, vermittelt über die erfolgreiche medikamentöse Kontrolle sowohl der Anfälle als auch der interiktualen epileptischen Aktivität (vgl. **Abschnitt 2.3.1.2**), zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit und des Verhaltens kommen kann. Eine derartige Leistungssteigerung kann folglich auch die möglichen negativen Auswirkungen einer Medikation maskieren oder zumindest zur Unterschätzung des eigentlichen Ausmaßes der Nebenwirkungen führen (Aldenkamp, 2001). Darüber hinaus können Medikamente, vermittelt durch negative oder positive Einflüsse auf die psychiatrische Komorbidität, einen zusätzlichen Effekt auf die kognitive Leistung haben.

#### **2.3.1.4      *Psychiatrische Komorbidität***

Zu den häufigsten psychischen Begleiterkrankungen bei Epilepsie zählen depressive Verstimmungen und Angststörungen (Blumer, Montouris & Davies, 2004; Ekinci et al., 2009; Hermann, Seidenberg & Jones, 2008). Darüber hinaus wird eine Wesensänderung insbesondere bei Temporallappenepilepsie diskutiert (Blumer, 1999; Devinsky & Najjar, 1999).

Ein depressives Stimmungsbild hat vor allem einen deutlichen Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung der eigenen Leistungsfähigkeit (Hoppe et al., 2007; Marino et al., 2009). Depressive Stimmungsbilder können allerdings auch mit einer Akzentuierung von objektivierbaren Leistungsdefiziten einhergehen (Paradiso, Hermann, Blumer, Davies & Robinson, 2001).

#### **2.3.1.5      *Kognitive Reservekapazität und Plastizität***

Das Konzept der kognitiven Reservekapazität geht auf die Beobachtung zurück, dass vergleichbare Hirnschädigungen bei verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen funktionellen Defiziten führen können (Stern, 2003). Abhängig von einer hypothetischen, individuell unterschiedlichen Vulnerabilität kann die gleiche Schädigung im einen Fall klinisch bedeutsam werden, während sie im anderen Fall

noch zu keiner Symptomatik führt. Das sogenannte Schwellenwert-Modell („threshold model“; Satz et al., 1993) nimmt eine kritische Grenze an, ab der eine Schädigung symptomatisch wird. Eine höhere Reservekapazität würde sich hier in einem höheren Schwellenwert widerspiegeln. Erst das Überschreiten dieser kritischen Grenze würde demzufolge mit klinisch manifesten Leistungseinbußen einhergehen. Als neuronale Basis dieses passiven Modells der Reservekapazität („brain reserve“) gelten quantitative Unterschiede u.a. im Hirnvolumen oder in der Nervenzell- oder Synapsendichte (Stern, 2009).

Der Begriff der kognitiven Reservekapazität kann sich aber auch auf ein effizienteres und plastisches Gehirn beziehen, das sich als weniger anfällig für schädigende Einflüsse erweist, da es Funktionen durch die Rekrutierung intakter neuronaler Netzwerke aufrecht erhalten kann. In diesem Fall entspricht die kognitive Reservekapazität der funktionellen Plastizität des menschlichen Gehirns und der damit einhergehenden Fähigkeit, Schädigungen und daraus resultierende Funktionsbeeinträchtigungen zu kompensieren. Genau genommen sind in diesem Zusammenhang Funktionssubstitution und -kompensation zu unterscheiden (Helmstaedter, 1999b). Die *Substitution* von Funktionen meint in diesem Kontext die Übernahme von Funktionen geschädigter bzw. funktionell gestörter Regionen durch nicht betroffene Strukturen. Substitution kann intrahemisphärisch durch an die Läsion angrenzende, nicht geschädigte Strukturen erfolgen oder aber durch die Rekrutierung kontralateraler, meist homologer Areale. Im Vergleich hierzu bezieht sich die *Kompensation* von Funktionen auf verschiedene Strategien, durch deren Einsatz die negativen Effekte einer Schädigung auf der Verhaltensebene vermindert oder aufgehoben werden können.

Wie zuvor erläutert können frühe strukturelle und funktionelle Schädigungen des Gehirns dessen Reifung und Entwicklung stören. Andererseits weist das junge Gehirn eine höhere funktionelle Plastizität auf, sodass bei früher Schädigung bzw. frühem Beginn der Epilepsie die Chance einer Substitution von betroffenen Funktionen höher ist.

Am besten untersucht ist die Übernahme von Sprachfunktionen durch die rechte Hemisphäre bei fokalen Epilepsien der linken, originär sprachdominanten

Hemisphäre (Helmstaedter, Kurthen, Linke & Elger, 1997b; Janszky et al., 2003; Weber et al., 2006). Bei ausschließlicher Berücksichtigung von Wadatestergebnissen von prächirurgischen Epilepsiepatienten liegt die Prävalenz einer atypischen, bilateralen oder rechtshemisphärischen Sprachdominanz bei 11-38% (Möddel, Lineweaver, Schuele, Reinholz & Loddenkemper, 2009). In einer Analyse von 595 Wadatesten, die in der Bonner Klinik für Epileptologie durchgeführt wurden, verwies die Untersuchung in 35% der Fälle auf eine atypische Sprachdominanz (Fritz, 2009). Wird die Lateralisation berücksichtigt, wiesen 42% der Patienten mit links- und 24% der Patienten mit rechtshemisphärischen Epilepsien eine atypische Dominanz für Sprachfunktionen auf. Bei gesunden rechtshändigen Probanden, die mittels der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie (fTCD) untersucht wurden, beträgt die Prävalenz atypischer Sprachdominanz hingegen nur 7.5% (Knecht et al., 2000).

Die Sprachdominanz wiederum ist von entscheidender Bedeutung für materialspezifische Gedächtnisleistungen. In einer funktionellen Bildgebungsstudie an gesunden Probanden konnte eine materialspezifische Aktivierung der temporomesialen Strukturen in Abhängigkeit der Sprachdominanz demonstriert werden (Weber, Fliessbach, Lange, Kügler & Elger, 2007). Die Enkodierung verbaler Gedächtnisstimuli war mit einer erhöhten temporomesialen Aktivierung der sprachdominanten Hemisphäre assoziiert, während bei der Enkodierung von Gesichtern die homologen Strukturen der nichtdominanten Hemisphäre eine höhere Aktivierung aufwiesen. Entsprechend ergab sich eine positive Korrelation zwischen den Lateralisationsindizes für Sprache und für die verbale Enkodierung, während die Lateralisationsindizes für Sprache und für die Enkodierung von Gesichtern invers korreliert waren.

Atypische Sprachdominanz bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie geht häufig mit einem kognitiven Leistungsprofil einher, das diskordant zur Lateralisation des epileptischen Fokus und der zugrunde liegenden strukturellen Schädigung erscheint (Helmstaedter & Witt, im Druck). Ein interhemisphärischer Sprachtransfer nach einer früh beginnenden linkshemisphärischen Epilepsie kann in einem solchen Fall mit Defiziten in visuell-räumlichen Leistungen einhergehen, insbesondere im Figuralgedächtnis, während Sprachfunktionen und das Verbalgedächtnis



unbeeinträchtigt ausfallen (Helmstaedter, Kurthen, Linke & Elger, 1994b). Das Opfern originär rechtshemisphärischer Funktionen zugunsten sprachlicher Leistungen wird als *Crowding-* oder *Suppressionseffekt* bezeichnet (Loring et al., 1999; Strauss, Satz & Wada, 1990). Während diese beiden Bezeichnungen einen Wettstreit um neuronale Ressourcen innerhalb der gesunden Hemisphäre implizieren, ließe sich alternativ auch eine Inkompatibilität verbaler und nonverbaler Informationsverarbeitung innerhalb der selben Hemisphäre als Erklärung anführen (Helmstaedter et al., 1994b).

In einer Untersuchung an pädiatrischen Patienten konnte gezeigt werden, dass bei fokalen linkshemisphärischen Epilepsien der Grad der atypischen Sprachlateralisation mit der Verbalgedächtnisleistung korrelierte (Everts et al., 2010).

Für erwachsene Patienten mit linkstemporaler Epilepsie ist darüber hinaus das Geschlecht als Moderatorvariable identifiziert worden (Helmstaedter, 1999a; Helmstaedter, Brosch, Kurthen & Elger, 2004a). In Hinblick auf die Verbalgedächtnisleistung profitieren demnach eher Frauen von einem Sprachtransfer.

Jenseits der dargelegten Evidenz, dass materialspezifische Gedächtnisleistungen von der Sprachlateralisation abhängen, existieren jedoch auch Studien, die eine Dissoziation von Sprach- und Gedächtnisdominanz in Form eines selektiven Gedächtnistransfers auf die kontralaterale Hemisphäre nahelegen (Jokeit, Ebner, Holthausen, Markowitsch & Tuxhorn, 1996; Jokeit & Markowitsch, 1999). Übereinstimmend handelt es sich in den Fallbeschreibungen sowohl von Gleissner, Helmstaedter und Elger (2002a) als auch von Wood, Saling, O'Shea, Jackson und Berkovic (1999) um Epilepsiepatienten mit linksseitiger Hippocampusklerose, die trotz linkshemisphärischer Sprachdominanz (Wada) eine weitestgehend unbeeinträchtigte Verbalgedächtnisleistung bei defizitären nonverbalen Gedächtnisleistungen aufwiesen. Darüber hinaus fand sich in einer funktionellen Bildgebungsstudie zu den neuronalen Korrelaten des Verbalgedächtnisses an Patienten mit Temporallappenepilepsie und linkshemisphärischer Sprachdominanz (Wada), dass Patienten mit linksseitiger Temporallappenepilepsie im Vergleich zu

gesunden Kontrollprobanden eine höhere Aktivierung in homologen Arealen der rechten Hemisphäre zeigten (Köylü et al., 2006). Zu einem ähnlichen Ergebnis, jedoch ohne Berücksichtigung der Sprachdominanz, kam die fMRT-Studie von Richardson, Strange, Duncan und Dolan (2003), die eine interhemisphärische Reorganisation verbaler Enkodierungsprozesse bei rechtshändigen Epilepsiepatienten mit linksseitiger Hippocampusklerose aufzeigen konnten: Im Vergleich zu gesunden Kontrollen führte die verbale Enkodierung zu einer höheren Aktivierung des rechten Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis. Allerdings erbrachte eine Studie von Powell et al. (2007) den Befund, dass die kompensatorische Rekrutierung homologer, kontralateraler Strukturen bei linkstemporomesialer Epilepsie mit einer schlechteren verbalen Gedächtnisleistung einhergeht.

Helmstaedter und Elger (1998) untersuchten die funktionelle Plastizität in Bezug auf verbale Gedächtnisfunktionen nach anteriorer Temporallappenresektion innerhalb der linken, sprachdominanten Hemisphäre. Die Analyse der postoperativen Veränderungen des primär kortikal mediierten Erwerbs verbaler Gedächtnisinhalte bestätigte eine Abnahme der funktionellen Plastizität mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Operation. So zeigte keiner der Patienten unter 15 Jahren eine postoperative Verschlechterung der Lernleistung, während 33% der 15-30-jährigen und 61% der über 30-jährigen eine signifikante Verschlechterung erfuhren. Die postoperative Veränderung der primär temporomesial mediierten Abrufleistung war hingegen unabhängig vom chronologischen Alter zum Zeitpunkt des epilepsiechirurgischen Eingriffs. Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass die Übernahme von temporomesial assoziierten Gedächtnisaspekten durch kontralaterale Strukturen über einen längeren Zeitraum möglich erscheint, während für die effiziente Reorganisation neokortikaler Gedächtnisfunktionen kritische Zeitfenster bestünden.

Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit weiteren Determinanten der postoperativen Veränderung materialspezifischer Gedächtnisleistungen.

### 2.3.2 Determinanten der postoperativen Veränderung mnestischer Leistungen

Die epilepsiechirurgische Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie besteht in der Resektion der im Rahmen der prächirurgischen Abklärung identifizierten epileptogenen Läsion. Durch den epilepsiechirurgischen Eingriff wird somit eine neue, gezielte Läsion gesetzt, die in Abhängigkeit ihrer Lokalisation und Lateralisation sowie dem Ausmaß der Resektion einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben kann (Helmstaedter, 2004; Helmstaedter, Roeske, Kaaden, Elger & Schramm, 2011b). Entsprechend der Rolle temporomesialer Strukturen für das deklarative Gedächtnis sind insbesondere Veränderungen mnestischer Leistungen die Folge (Lee, Yip & Jones-Gotman, 2002). Nach einer aktuellen Metaanalyse zu individuellen Veränderungen nach epilepsiechirurgischem Eingriff (Sherman et al., 2011) beträgt das Risiko für eine signifikante Verschlechterung des Verbalgedächtnisses nach linkstemporaler Resektion 44%, nach rechtstemporaler Operation 20%. Das Risiko für eine Verschlechterung des nonverbalen Gedächtnisses lag bei 21% für links- und bei 23% für rechtstemporal operierte Patienten.

Neben der neu gesetzten Läsion innerhalb des Temporallappens sind entsprechend der gewählten Operationsart mögliche Zugangs- und Kollateralschäden zu berücksichtigen. Peri- und postoperative Komplikationen treten äußerst selten auf (Sindou et al., 2006; Wieser, Ortega, Friedman & Yonekawa, 2003).

Die klassische Operationsart zur Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie besteht in der 2/3-Resektion des anterioren Temporallappens. Die Resektion umfasst neben der temporomesialen epileptogenen Läsion und umgebender Strukturen damit zusätzlich temporolaterales neokortikales Gewebe, das nicht pathologisch verändert sein muss und daher zumeist noch in Funktionen eingebunden ist. Gemäß der *Functional Adequacy* Theorie ist der Grad der funktionellen Integrität des zu resezierenden Gewebes ausschlaggebend für die postoperative Veränderung der assoziierten (kognitiven) Funktionen. Am deutlichsten wird dies bei der epilepsiechirurgischen Behandlung aläsioneller Patienten, bei denen das Resektat histopathologisch ohne Befund blieb – diese Subgruppe weist das größte Risiko postoperativer Leistungsver schlechterungen auf (Helmstaedter, Petzold & Bien,

2011a). Der direkte Vergleich des kognitiven *Outcomes* von Patienten mit linkstemporalmesial begrenzter Pathologie, die entweder eine Standard-2/3-Resektion oder eine selektive Amygdalohippokampektomie erhielten, zeigt, dass neben der verbalen Abruf- und Rekognitionsleistung nach Retention, die nach beiden Operationsvarianten eine vergleichbare Verschlechterung aufwies, ausschließlich die Standard-2/3-Resektion mit zusätzlichen Einbußen der primär temporolateral medierten verbalen Lernleistung einherging (Helmstaedter, Elger, Hufnagel, Zentner & Schramm, 1996; Helmstaedter et al., 1997a). Allerdings existieren auch Studien, die hinsichtlich des mnestischen *Outcomes* keine Überlegenheit der selektiven Amygdalohippokampektomie gegenüber der Standard-2/3-Resektion fanden (Jones-Gotman et al., 1997; Tanriverdi et al., 2010).

Als Determinanten der verbalen Lern- und Rekognitionsleistung nach einer Standard-2/3-Resektion wurden das präoperative Ausgangsniveau, das chrono-logische Alter, das Ausmaß der Resektion, die präoperative Figuralgedächtnisleistung und die Schwere der präoperativen Anfälle identifiziert (Helmstaedter & Elger, 1996). Für die postoperative verbale Abrufleistung nach Retention war hingegen ausschließlich die präoperative Ausgangsleistung von Bedeutung. Hermann et al. (1995) identifizierten ebenfalls die präoperative Baselineleistung als Prädiktor der Veränderung mnestischer Leistungen nach anteriorer 2/3-Resektion des Temporallappens. Das Alter bei Beginn der Epilepsie und das chronologische Alter spielten hingegen nur für die Veränderung der episodischen Gedächtnisleistung nach linkstemporalem Eingriff eine Rolle. In einer Studie von Davies et al. (1998) war neben einer höheren präoperativen Testleistung, einem niedrigeren chronologischen Alter und der Seite des Eingriffs (rechts) noch ein höherer Gesamt-IQ und das Geschlecht (weiblich) mit einer besseren postoperativen Verbalgedächtnisleistung assoziiert. Die von Stroup et al. (2003) bestimmten Determinanten der individuellen postoperativen Verschlechterung des Verbalgedächtnisses umfassten die Operationsseite (Verschlechterung bei Resektion innerhalb der dominanten Hemisphäre), zusätzliche MRT-Auffälligkeiten jenseits einer unilateralen mesialen Temporallappensklerose, die präoperative verbale Gedächtnisleistung und eine unbeeinträchtigte ipsilaterale Gedächtnisleistung im Wadatest.

Selektivere epilepsiechirurgische Verfahren wie die selektive Amygdalohippokampektomie minimieren die Resektion nichtpathologischen Gewebes, was folglich mit einem geringeren Risiko postoperativer Leistungsver schlechterungen bei weitestgehend unveränderter Chance auf Anfallsfreiheit einhergeht (Arruda et al., 1996; Clusmann et al., 2002; Helmstaedter, 2004). Allerdings sind bei selektiven Eingriffen Zugangs- bzw. Kollateralschäden zu berücksichtigen. So konnten Helmstaedter et al. (2004c) zeigen, dass die Veränderung der mnestischen Leistungen nach selektiver Amygdalohippokampektomie mit dem Ausmaß kortikaler Signalveränderungen entlang des transsylvischen oder transkortikalen Zugangs korreliert. Der gefundene Zusammenhang war unabhängig von der Operationsseite und betraf hierbei die eher kortikalen Aspekte des Verbalgedächtnisses (insbesondere den Erwerb), während die eher temporomesial assoziierte Behaltensleistung erwartungsgemäß nicht mit dem kortikalen Kollateralschaden in Beziehung stand. Verschlechterungen im Figuralgedächtnis zeigten sich primär nach rechtsseitigen Eingriffen und insbesondere dann, wenn es zu zusätzlichen Kollateralschäden im Zugangsbereich gekommen war.

Dupont et al. (2001) stellten sich die Frage, wie selektiv die selektive Amygdalohippokampektomie tatsächlich ist und untersuchten mittels PET den prä- und postoperativen cerebralen Glucosemetabolismus. Hierbei zeigte sich ein postoperativer Hypometabolismus im ipsilateralen Temporalpol, während der kontralaterale anteriore Hippocampus und der bilaterale Orbitofrontalcortex einen erhöhten postoperativen Metabolismus aufwiesen. Als Erklärung für den ersteren Befund diskutieren die Autoren u.a. eine mögliche Deafferentierung des Temporalpols von temporomesialen Strukturen.

Der direkte Vergleich des transsylvischen mit dem transkortikalen Zugang ergab keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der erzielten Anfallskontrolle und des kognitiven *Outcomes*, wenngleich eine postoperative Verbesserung der frontal assoziierten phonematischen Wortflüssigkeit ausschließlich nach transkortikalem Zugang, bei dem der temporale Stamm unberührt blieb, beobachtet werden konnte (Lutz, Clusmann, Elger, Schramm & Helmstaedter, 2004).

Analog zu den Befunden zur Standard-2/3-Resektion des anterioren Temporallappens (Helmstaedter & Elger, 1996) wurden als Prädiktoren für das verbale Gedächtnis*outcome* drei Monate nach selektiver Amygdalohippokampektomie das präoperative Ausgangsniveau, die Seite der Operation und das chronologische Alter identifiziert (Gleissner, Helmstaedter, Schramm & Elger, 2002b). Für die postoperative Figuralgedächtnisleistung war hingegen ausschließlich die präoperative Ausgangsleistung von prädiktiver Bedeutung. Ein Jahr nach der Operation war für die prä- zu postoperative Veränderung des Verbalgedächtnisses nur noch das entsprechende präoperative Leistungsniveau als Prädiktor relevant (Gleissner, Helmstaedter, Schramm & Elger, 2004). In einer Studie, die sowohl selektive Amygdalohippokampektomien als auch Standard-2/3-Temporallappenresektionen berücksichtigt (Tanriverdi et al., 2010), war ein schlechteres mnestisches *Outcome* assoziiert mit höherem Alter der Patienten, längerer Dauer der Epilepsie, höherer präoperativer Anfallsfrequenz und schlechterer postoperativer Anfallskontrolle.

Eine weitere selektive Operationsvariante besteht in der Temporalpolresektion mit Amygdalohippokampektomie. In einer multizentrischen Studie (Helmstaedter et al., 2008) konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur selektiven Amygdalohippokampektomie Patienten nach linksseitiger Temporalpolresektion mit Amygdalohippokampektomie ein besseres Verbalgedächtnis*outcome* hatten. Für die postoperative Veränderung des Figuralgedächtnisses war hingegen die selektive Amygdalohippokampektomie der Operationsvariante mit Temporalpolresektion überlegen.

Unabhängig davon, welche dieser Operationsvarianten zum Einsatz kommt, bleiben postoperativ posteriore Abschnitte des Hippocampus erhalten („hippocampal remnant“), die im postoperativen Verlauf zwar atrophieren, aber noch von Bedeutung für die postoperative Gedächtnisleistung zu sein scheinen (Baxendale, Thompson & Kitchen, 2000; Bonelli et al., 2010; Mueller et al., 2009a).

Ein weiterer entscheidender Faktor für die postoperative Veränderung der Gedächtnisfunktionen ist der Grad der temporomesialen Pathologie des zu resezierenden Gewebes. Je größer der hippocampale Nervenzellverlust und je ausgeprägter die hippocampale Atrophie, desto geringer sind die zu erwartenden postoperativen Verschlechterungen des Gedächtnisses (Chelune, 1995).

Dem Risiko iatrogener Effekte auf die Kognition steht die potenzielle Erholung neuropsychologischer Leistungen durch die Kontrolle der Anfälle und der epileptischen Aktivität gegenüber (vgl. **Abschnitt 2.3.1.2**). Die Chance auf Anfallsfreiheit durch die epilepsiechirurgische Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie liegt in Abhängigkeit der Pathologie und der Länge des Beobachtungsintervalls bei bis zu 82% (Lowe et al., 2004; Wieser et al., 2003).

Analog zur Dynamik der postiktualen Erholung kognitiver Funktionen (Helmstaedter et al., 1994a) zeigt sich innerhalb des ersten Jahres nach erfolgreichem temporalem Eingriff eine frühzeitige Verbesserung extratemporal assoziierter Leistungen, während temporal assoziierte mnestiche Funktionen erst langfristig profitieren, letztlich aber nicht wieder das präoperative Leistungsniveau erreichen (Helmstaedter et al., 2003). Letztere Aussage gilt primär für erwachsene Patienten. Bei pädiatrischen Patienten ist hingegen eine Erholung der Gedächtnisfunktionen auf das präoperative Ausgangsniveau möglich (Gleissner, Sassen, Schramm, Elger & Helmstaedter, 2005). Dieser Befund unterstreicht die Rolle der altersabhängigen funktionellen Plastizität (vgl. Helmstaedter & Elger, 1998).

Zusammenfassend wurden für die Veränderung materialspezifischer Gedächtnisleistungen nach epilepsiechirurgischer Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie die folgenden Determinanten identifiziert: das präoperative neuropsychologische Ausgangsniveau, die präoperative Intelligenz, Art, Seite und Ausmaß der Resektion, etwaige Kollateralschäden, pathologischer Status des zu resezierenden Gewebes, MRT-Auffälligkeiten jenseits einer unilateralen mesialen Temporallappensklerose, das chronologische Alter bei Erkrankungsbeginn und zum

Zeitpunkt der Operation, das Geschlecht, die Dauer der Epilepsie, die Schwere der präoperativen Anfälle und die postoperative Anfallskontrolle.

Hinsichtlich der Determinanten der postoperativen Leistungsveränderung lässt sich ein Modell aus drei übergeordneten Faktoren annehmen (Helmstaedter, 2004; Helmstaedter et al., 2003; Helmstaedter, Schramm & Elger, 2007): 1. die funktionelle Integrität („functional adequacy“) des zu resezierenden Gewebes, 2. die kognitive Reservekapazität und 3. die postoperative Anfallskontrolle.



## 2.4 Hippokampale Zelldichten und Gedächtnisleistung

Im Folgenden sollen Studien betrachtet werden, die sich dem Zusammenhang zwischen hippokampalen Zelldichten und Gedächtnisleistungen gewidmet haben.

Rausch und Babb (1993) untersuchten die prä- und postoperativen mnestischen Leistungen von 25 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie in Abhängigkeit der Lateralisation (12 links-, 13 rechtstemporal) und dem Grad der Pathologie. Alle Patienten wiesen nach Wadatestergebnissen eine typische, linkshemisphärische Sprachdominanz auf. Wenngleich die Zelldichten aller vier Subregionen des Cornu ammonis (CA1-CA4) und des (Pro-)Subiculus bestimmt wurden, basierten die Analysen ausschließlich auf den Daten zu CA1, da diese Subregion von den Autoren als bester Prädiktor des neuronalen Zellverlusts identifiziert wurde. Anhand eines Mediansplits wurden Patienten mit einem hippokampalen Zellverlust von weniger als 80% (N = 12) mit denjenigen die einen Zellverlust von mindestens 80% zeigten (N = 13) verglichen. Ausschließlich für Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie korrespondierte ein höherer hippokampaler Zellverlust mit einer signifikant schlechteren prä- und (12 Monate) postoperativen Leistung im Subtest *Verbale Paarerkenntnis* der Wechsler Memory Scale (WMS-R). Für den ebenfalls das Verbalgedächtnis erfassenden WMS-R Untertest *Logisches Gedächtnis*, für die verwendeten visuellen Gedächtnistests (WMS-R Subtest *Visuelle Wiedergabe*; Rey-Osterrieth Figur) sowie für die Intelligenzbatterie WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) fand sich kein Zusammenhang mit dem Grad des neuronalen Zellverlusts, weder prä- noch postoperativ.

Andere Studien, die in **Tabelle 4** chronologisch aufgelistet sind, verfolgten einen anderen Analyseansatz, indem sie den korrelativen Zusammenhang zwischen den Zelldichten verschiedener hippokampaler Subregionen und neuropsychologischen Gedächtnisleistungen untersuchten.

**Tabelle 4:** Übersicht zu Untersuchungen zum korrelativen Zusammenhang zwischen Nervenzelldichten der verschiedenen hippocampalen Sektoren und präoperativen Gedächtnisleistungen. Signifikante Korrelationen sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Autor	Jahr	N	Stichprobe	Gedächtnistests	Subgruppen-analyse	CA1	CA2	CA3	CA4	GD	Sign.
Sass et al.	1990	35	18 LTLE, 17 RTLE	vSRT	LTLE (N=18)	-0.01 (N=18)	0.00 (N=17)	<b>0.53</b> (N=17)	<b>0.59</b> (N=18)	0.38 (N=18)	p < 0.05
Sass et al.	1991	46	21 LTLE, 25 RTLE	Wada Gedächtnistest	-	0.17 (N=46)	0.25 (N=39)	<b>0.38</b> (N=43)	0.12 (N=46)	0.13 (N=45)	p < 0.01
Sass et al.	1992	59	28 LTLE, 31 RTLE	<i>Logisches Gedächtnis</i> (WMS)	LTLE (N=28)	-0.02- 0.40 (N=28)	-0.20- 0.29 (N=25)	-0.12- <b>0.60</b> (N=26)	-0.13- <b>0.45</b> (N=28)	-0.05- 0.17 (N=28)	p < 0.01
O'Rourke et al.	1993	28	10 LTLE, 13 RTLE	Wada Gedächtnistest	-	0.10 (N=14)	0.35 (N=15)		<b>0.66</b> (N=22)	<b>0.61</b> (N=23)	p < 0.05
Sass et al. a	1995	22	11 LTLE, 11 RTLE	vSRT, <i>Logisches Gedächtnis</i> (WMS)	LTLE (N=11)	0.12- <b>0.62</b> (N=10-11)	0.04- <b>0.60</b> (N=10-11)	-0.27- 0.57 (N=9-10)	0.12- 0.27 (N=10-11)	-0.13- 0.40 (N=10-11)	p < 0.05
Baxendale et al.	1998	47	24 LTLE; 23 RTLE	AMIPB	LTLE (N=24)	<b>0.53</b> (N=24)	-	-	n.s. (N=24)	n.s. (N=24)	p < 0.01
Zaidel et al.	1998	26	12 LTLE, 14 RTLE	<i>Verbale Paarererkennung</i> (WMS) – modifiziert	LTLE (N=11)	n.s.	-	-	n.s.	n.s.	p < 0.05
Zentner et al.	1999	40	20 LTLE, 20 RTLE	VLMT, DCS-R	LTLE (N=20)	<b>&gt;0.45</b> (N=?)	n.s. (N=?)	n.s. (N=?)	n.s. (N=?)	<b>&gt;0.45</b> (N=?)	p < 0.05
					RTLE (N=20)	n.s. (N=?)	<b>&gt;0.39</b> (N=?)	<b>&gt;0.39</b> (N=?)	<b>&gt;0.39</b> (N=?)	n.s. (N=?)	
Pauli et al.	2006	24	15 LTLE, 9 RTLE	Wada Gedächtnistest	-	<b>0.74</b> (N=24)	0.42 (N=24)	<b>0.73</b> (N=24)	<b>0.68</b> (N=24)	<b>0.83- 0.89</b> (N=24)	p < 0.001

CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; RTLE/LTLE, rechts-/linksseitige Temporallappenepilepsie; mTLE, mesiale TLE; vSRT, Verbal Selective Reminding Test; WMS, Wechsler Memory Scale; AMIPB, Adult Memory and Information Processing Battery; VLMT, verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; DCS-R, Diagnosticum für Cerebralschädigung – revidierte Fassung; Sign., Signifikanzniveau; -, nicht untersucht

In Anbetracht der Tatsache, dass vier der insgesamt neun aufgeführten Arbeiten der Arbeitsgruppe um Dr. Kimberlee J. Sass von der neurochirurgischen Abteilung der Yale University School of Medicine entstammen, bleibt unklar, ob die Stichproben unabhängig voneinander waren. Daher wurde an dieser Stelle auf eine ursprünglich geplante Metaanalyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet. Im Folgenden sollen Studien vorgestellt werden, die sich mit materialspezifischen mnestischen Leistungen und hippocampalen Nervenzelldichten beschäftigt haben. Des Weiteren soll auch auf Studien eingegangen werden, die die Gedächtnisleistung im Rahmen der Wadaprozedur als neuropsychologisches Maß herangezogen haben.

In der ersten Studie von Sass et al. (1990) an 35 Patienten mit temporomesialer Epilepsie und linkshemisphärischer Sprachdominanz wurden die neuronalen Zelldichten sowohl in den vier Segmenten des Cornu ammonis (CA1-CA4) als auch im Gyrus dentatus bestimmt und jeweils mit dem präoperativen Langzeitabruf im vSRT (Verbal Selective Reminding Test) korreliert. Im Vergleich zu 14 Autopsiekontrollen wiesen alle hippocampalen Subregionen einen signifikanten Zellverlust auf. Wie der **Tabelle 4** zu entnehmen ist, korrelierte die erfasste verbale Gedächtnisleistung jedoch ausschließlich mit den Zelldichten in CA3 und CA4 (Hilus) des linken Hippocampus (N = 18). Je höher die Zelldichten in diesen beiden Sektoren, desto besser war die Gedächtnisleistung. Das intellektuelle Leistungsniveau, erfasst über die WAIS-R, korrelierte nicht mit den hippocampalen Zellzählungen.

Um die Spezifität der Korrelation zwischen verbaler Gedächtnisleistung und hippocampalen Nervenzellverlusten zu bestimmen, wurden in einer weiteren Studie von Sass et al. (1992) neben dem Verbalgedächtnis (Subtest *Logisches Gedächtnis* aus der WMS) zusätzlich die verbale Intelligenz (verbale Subtests des WAIS-R) und die konfrontative Benennleistung (Boston Naming Test; BNT) erfasst. Die untersuchte Stichprobe bestand aus 59 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie und typischer, linkshemisphärischer Sprachdominanz. Von den drei analysierten Kennwerten des verbalen Gedächtnistests (unmittelbare Wiedergabe, verzögerter

Abruf, prozentuale Behaltensleistung) korrelierte lediglich die prozentuale Behaltensleistung mit den hippocampalen Nervenzelldichten, und zwar nur in der Gruppe der Patienten mit linksseitiger Pathologie (N = 28). Im Einklang mit den Ergebnissen der zuvor beschriebenen Studie (Sass et al., 1990) waren auch in dieser Arbeit ausschließlich die Zellverluste in den Sektoren CA3 und CA4 (Hilus) von Bedeutung für die Verbalgedächtnisleistung. Für die anderen kognitiven Maße fand sich hingegen kein statistischer Zusammenhang mit den neuropathologischen Daten.

Während die Patienten in den beiden zuletzt beschriebenen Arbeiten (Sass et al., 1992; Sass et al., 1990) strukturell-morphologische Auffälligkeiten in Form einer Hippocampussklerose aufwiesen, liegt der Fokus einer weiteren Arbeit von Sass et al. (1995a) auf Patienten mit Temporallappenepilepsie aufgrund anderer struktureller Läsionen. Bei den 22 eingeschlossenen Patienten stellten Tumoren die häufigste Läsionsart dar (68%). Weitere Pathologien umfassten u.a. vaskuläre Malformationen, Arachnoidalzysten oder kortikale Dysplasien. Die neuropathologische Untersuchung ergab eine hohe Varianz der hippocampalen Zellverluste, die jedoch im Vergleich zur klassischen Hippocampussklerose insgesamt mild ausfielen. Alle Patienten zeigten im Wadatest eine linksseitige Sprachdominanz. Als Gedächtnismaße wurden der vSRT und eine Adaptation des Subtests *Logisches Gedächtnis* aus der WMS verwendet. Für Patienten mit linkstemporalen Läsionen (N = 11) waren die Zelldichten im hippocampalen Subfeld CA1 signifikant mit dem Langzeitabruf im vSRT korreliert. Darüber hinaus zeigte sich in dieser Subgruppe eine Korrelation zwischen dem Zellverlust in CA2 und der prozentualen Behaltensleistung im WMS Untertest. Für Patienten mit rechtstemporalen Läsionen ergab sich keine korrelative Beziehung zwischen Zelldichten und mnestischen Leistungen.

In einer Studie an 47 Patienten mit Hippocampussklerose untersuchten Baxendale et al. (1998) den Zusammenhang zwischen neuronalen und glialen Zelldichten in den hippocampalen Subfeldern CA1 und CA4 auf der einen und prä- und postoperativen Gedächtnisleistungen auf der anderen Seite. Die verwendete Gedächtnistestbatterie AMIPB (Adult Memory and Information Processing Battery) umfasst verschiedene

verbale (*Story Recall, List Learning*) und figurale (*Figure Recall, Design Learning*) Subtests, für die Parallelversionen vorliegen. Präoperativ ergab sich ausschließlich für Patienten mit linkstemporaler Pathologie ( $N = 24$ ) eine positive Korrelation zwischen der neuronalen Zelldichte in CA1 und der unmittelbaren und verzögerten Wiedergabe einer Geschichte. Eine höhere neuronale Zelldichte in CA1 bei linksseitiger Hippocampussklerose war darüber hinaus mit größeren postoperativen Verlusten in diesen beiden Gedächtnisparametern assoziiert. Eine höhere Gliazelldichte in CA1 ging hingegen mit einer geringeren postoperativen Leistungsabnahme in der unmittelbaren Wiedergabe der Geschichte einher ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.01$ ). Die nach rechtstemporalem Eingriff beobachtete Veränderung der verzögerten Abrufleistung im Rahmen des Listenlernparadigmas war negativ mit dem Verhältnis von glialen zu neuronalen Zelldichten („glial cell/neuron ratio“) in CA1 korreliert ( $r = -0.63$ ,  $p < 0.01$ ), d.h. je mehr Gliazellen im Verhältnis zu Pyramidenzellen vorhanden waren, desto geringer war der beobachtete postoperative Gedächtnisverlust.

Die Arbeit von Zaidel, Esiri und Beardsworth (1998) beschäftigte sich u.a. mit dem Zusammenhang zwischen hippocampalen Nervenzelldichten und der prä- und postoperativen verbalen Gedächtnisleistung. Die Hippocampussklerose war bei den 26 pädiatrischen Patienten mit Temporallappenepilepsie die mit Abstand häufigste Pathologie. Im Unterschied zu den bisher aufgeführten Studien wurden jedoch auch Patienten mit temporolateralen Läsionen eingeschlossen. Der Wadatest oder das neuropsychologische Profil verwies bei allen Patienten auf eine typische Sprachdominanz. Als Gedächtnismaß wurde eine modifizierte Version des Subtests *Verbale Paarerkennung* der WMS eingesetzt. Zwischen der präoperativen Gedächtnisleistung und den hippocampalen Zelldichten der untersuchten Sektoren CA1, CA4 und des Gyrus dentatus fand sich auch unter Berücksichtigung der Lateralisation kein signifikanter korrelativer Zusammenhang. Die postoperative Veränderung der Gedächtnisleistung der linksseitig operierten Patienten war hingegen mit den Zellzählungen aller drei Subfelder korreliert (siehe **Tabelle 5**).

Demnach waren höhere hippocampale Zelldichten mit größeren postoperativen Leistungseinbußen assoziiert.

In einer Studie von Zentner et al. (1999), die primär die klinische Relevanz der Amygdalasklerose bei Temporallappenepilepsie eruierte, wurde in einer Subgruppe von 40 Patienten, von denen die Ergebnisse der präoperativen neuropsychologischen Gedächtnisdiagnostik vorlagen, der Zusammenhang zwischen hippocampalen Nervenzellverlusten und materialspezifischen mnestischen Leistungen untersucht. Während die Erwerbs-, Abruf- und Rekognitionsleistung im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) mit den Zelldichten in CA1, im Subiculum und im Gyrus dentatus des linken Hippocampus korrelierte ( $r = 0.46-0.57$ ), stand die Wiedererkennensleistung im figuralen Gedächtnistest (DCS-R; Diagnosticum für Cerebralschädigung) in linearer Beziehung zu den Zelldichten in den Subregionen CA2-CA4 des rechten Hippocampus ( $r = 0.40-0.60$ ). Im Ergebnisteil der Veröffentlichung wurde ausschließlich der *Range* der Korrelationen angegeben, sodass eine genaue Zuordnung der Korrelationskoeffizienten zu den verschiedenen Sektoren des Hippocampus in **Tabelle 4** nicht möglich war. Auch die genaue Fallzahl, die der jeweiligen Korrelation zugrunde lag, war der Ergebnisdarstellung nicht zu entnehmen.

Abschließend soll auf eine weitere Arbeit von Sass et al. (1995b) eingegangen werden, die sich der Rolle der Sprachdominanz für den Zusammenhang zwischen hippocampalen Zelldichten und Verbalgedächtnisleistung gewidmet hat. Hierfür wurde neben 13 Patienten mit rechtshemisphärischer Sprachdominanz und linkstemporalem Anfallsfokus erneut die Patientenstichprobe aus der bereits 1990 von der Arbeitsgruppe veröffentlichten und oben beschriebenen Studie (Sass et al., 1990) herangezogen, die sich aus Patienten mit typischer Sprachdominanz und unilateraler links- ( $N = 18$ ) oder rechtsseitiger ( $N = 17$ ) Temporallappenepilepsie zusammensetzte. Als verbale Gedächtnismaße wurden der vSRT und der Subtest *Logisches Gedächtnis* aus der WMS eingesetzt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen hippocampalen Zelldichten und verbalen

Gedächtnisparametern fand sich ausschließlich für Patienten mit typischer Sprachdominanz und linkstemporalem Anfallsursprung. Für linkstemporale Patienten mit rechtshemisphärischer Sprachdominanz und für Patienten mit rechtstemporaler Pathologie ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen neuropathologischen und neuropsychologischen Daten. Aus diesem Ergebnismuster schlussfolgern die Autoren, dass bei den untersuchten Patienten mit atypischer Sprachdominanz die rechte Hemisphäre neben Sprachfunktionen auch die verbalen mnestischen Leistungen mediert.

Während die bislang beschriebenen Studien materialspezifische Gedächtnisleistungen über normierte Gedächtnistests im Rahmen einer standardisierten neuropsychologischen Untersuchung erfasst haben, soll im Folgenden auf Arbeiten eingegangen werden, die als Gedächtnismaß die unilaterale Gedächtnisleistung im Rahmen der Wadaprozedur verwendet haben. Der Wadatest bietet die einzigartige Möglichkeit, die kognitiven Funktionen einer Hemisphäre isoliert zu untersuchen. Zur Prüfung des Gedächtnisses werden verschiedenartige Gedächtnisstimuli präsentiert, die während der Wirkung des Narkotikums zu enkodieren sind. Die Prüfung des Gedächtnisses in Form einer freien Abruf- und/oder Rekognitionsbedingung erfolgt wiederum erst nach Abklingen des Narkoseeffekts. An dieser Stelle ist es wichtig festzuhalten, dass in aller Regel ein Gesamtgedächtnisscore berechnet wird, in den die Erinnerungsleistung sowohl für verbale als auch für nonverbale Gedächtnisinhalte eingeht. Die so erfasste Wada-Gedächtnisleistung steht hierbei in Beziehung zur Sprachdominanz. In einer Analyse von 386 prächirurgischen Epilepsiepatienten (Kovac et al., 2009) waren die Lateralisationsindizes für Sprache und Gedächtnis positiv korreliert.

Wenngleich in den folgenden Studien beide Hemisphären in zwei konsekutiven Wadatests nacheinander geprüft wurden, basierten die Analysen auf dem Gedächtnisscore derjenigen Hemisphäre, aus der im Rahmen der späteren Operation das hippokampale Resektat gewonnen wurde. Innerhalb dieser Analysen wurde jedoch die Lateralisation nicht weiter berücksichtigt.

In einer Studie an 46 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie untersuchten Sass et al. (1991) den Zusammenhang zwischen hippocampalen Nervenzellausfällen und der Gedächtnisleistung im Wadatest. Nach Eintritt der Hemiparese als Folge der Injektion von Amobarbital mussten die Patienten zunächst im Rahmen der Sprachtestung zwei visuell dargebotene Objekte benennen, zwei Wörter vorlesen, die Farbe und die Form einer geometrischen Figur identifizieren und eine Rechenaufgabe lösen. Ungefähr zehn Minuten nach der Injektion, nachdem die Hemiparese und etwaige aphasische Symptome vollständig abgeklungen waren, wurde das Gedächtnis für die Items der Sprachtestung geprüft. Für Items, die nicht frei abgerufen werden konnten, folgte eine zusätzliche Rekognitionsbedingung. Die Summe der erinnerten und wiedererkannten Items ging als Gedächtnisscore in die Analyse ein. Hinsichtlich der Gedächtnisleistung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit links- (N = 21) und rechtstemporaler (N = 25) Epilepsie, sodass die Lateralisation bei der Analyse nicht weiter berücksichtigt wurde. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen hippocampaler Zelldichte und ipsilateraler Gedächtnisleistung fand sich ausschließlich für das Subfeld CA3 (siehe **Tabelle 4**). Die Wada-Sprachtestung verwies bei allen Patienten auf eine typische, linkshemisphärische Sprachdominanz.

Unter Verwendung eines vergleichbaren Studiendesigns analysierten O'Rourke et al. (1993) 23 Patienten mit Temporallappenepilepsie, bei denen die neuropathologische Untersuchung des Resektats nicht den Befund eines Tumors erbrachte. Die präoperative Gedächtnistestung im Rahmen der Wadaprozedur bestand in der Präsentation von drei Wörtern, drei Objekten und drei Figuren. Nach Normalisierung des EEGs, der Motorik und der Sprachfunktionen wurde im Unterschied zur vorherigen Studie ausschließlich das Wiedererkennen der gezeigten Items geprüft. Der Gedächtnisscore wurde definiert als die Anzahl der korrekt wiedererkannten Elemente, korrigiert um die Ratewahrscheinlichkeit. Neuronale Zellzählungen wurden sowohl für den Gyrus dentatus als auch für alle Subfelder des Cornu ammonis vorgenommen, wobei im Unterschied zu anderen Studien die Sektoren CA2 und CA3 zusammengefasst wurden. Die ipsilaterale Gedächtnisleistung war signifikant



korreliert mit den Zelldichten des Gyrus dentatus und der CA4-Region. Die Gedächtnisleistung der kontralateralen Hemisphäre stand hingegen in keinem statistischen Zusammenhang zu den neuropathologischen Zellzählungen. Die Untersuchung der Sprachfunktionen ergab für alle bis auf einen Patienten eine typische, linkshemisphärische Sprachdominanz.

In einer Studie von Pauli, Hildebrandt, Romstock, Stefan und Blümcke (2006) wurden 24 Patienten mit unilateraler symptomatischer Epilepsie eingeschlossen, deren epileptogene Läsion entweder temporomesial ( $N = 16$ ) oder temporolateral ( $N = 8$ ) lokalisiert war. Die neuronalen Zelldichten wurden sowohl für alle vier Subregionen des Cornu ammonis als auch für die innere und äußere Lippe des Gyrus dentatus bestimmt. Die Gedächtnistestung im Rahmen des Wadatests basierte auf der Darbietung von fünf Bildern, fünf Wörtern und drei Objekten, die während der temporären Deaktivierung einer Hemisphäre eingeprägt werden sollten, und nach vollständigem Abklingen des Amobarbitaleffektes frei abgerufen und wiedererkannt werden mussten. Im Unterschied zu den bislang beschriebenen Studien wurde der Gedächtnisrohwert, der sich aus der Summe der frei erinnerten und wiedererkannten Items ergibt, anhand eines Patientenkollektivs getrennt für die linke und rechte Hemisphäre standardisiert. Die Normdaten basierten hierbei ausschließlich auf der präoperativen Wada-Gedächtnisleistung der nicht-pathologischen Hemisphäre von Patienten mit unilateraler mesialer Temporallappenepilepsie und durchschnittlicher Intelligenz, die postoperativ anfallsfrei wurden. Bei dem festgesetzten Signifikanzniveau von  $p < 0.001$  ergaben sich hohe signifikante Korrelationen zwischen der standardisierten Gedächtnisleistung der pathologischen Hemisphäre und den Zelldichten aller hippokampalen Subfelder mit Ausnahme von CA2. Schrittweise Regressionsanalysen und Partialkorrelationsanalysen identifizierten den Zellverlust im Bereich des Gyrus dentatus internus als besten Prädiktor der ipsilateralen mnestischen Leistung. Die Zelldichte des Gyrus dentatus internus alleinklärte 78% der beobachteten Varianz der Gedächtnisleistung auf. Dieses Ergebnis wird von den Autoren vor dem Hintergrund der im Tiermodell bestätigten adulten Neurogenese im Gyrus dentatus diskutiert.

Nachdem die bislang vorgestellten Studien ihren Fokus primär auf präoperative mnestische Leistungen gelegt haben, soll es im Folgenden um die Rolle hippokampaler Nervenzelldichten hinsichtlich der postoperativen Veränderung deklarativer Gedächtnisleistungen gehen.

Die bislang einzigen Studien, die einen korrelativen Zusammenhang zwischen postoperativen Veränderungen mnestischer Leistungen und hippokampalen Zelldichten untersucht haben, sind die bereits vorgestellten Arbeiten von Baxendale et al. (1998) und Zaidel et al. (1998). Übereinstimmend fand sich in beiden Studien für Patienten mit linkstemporaler Epilepsie eine signifikante Korrelation zwischen der Zelldichte in CA1 und der postoperativen Veränderung der verbalen Gedächtnisleistung (siehe **Tabelle 5**). Im Einklang mit der *Functional Adequacy* Theorie (Chelune, 1995) war ein größerer neuronaler Zellverlust mit geringeren postoperativen Einbußen assoziiert. Im Unterschied zur Studie von Baxendale et al. (1998) ergab sich in der Arbeit von Zaidel et al. (1998) ein analoger Zusammenhang für CA4 und den Gyrus dentatus.

Andere Studien verglichen die postoperative Leistungsentwicklung von Subgruppen, die einen unterschiedlichen Schweregrad der hippokampalen Pathologie aufwiesen (siehe **Tabelle 5**).

In einer Untersuchung von Hermann, Wyler, Somes, Berry und Dohan (1992b) an 40 Patienten mit Temporallappenepilepsie und linkshemisphärischer Sprachdominanz (Wada) wurde der Wylergrad (vgl. **Abschnitt 2.2.3**) zur Klassifizierung der hippokampalen Pathologie herangezogen. Die prä- und postoperative Gedächtnisdiagnostik umfasste die Subtests *Logisches Gedächtnis* und *Visuelle Wiedergabe* der Wechsler Memory Scale (WMS) in modifizierter Fassung. Für die Analyse wurden zwei Gruppen gebildet, von denen sich die erste aus Patienten ohne oder mit leichtgradiger Hippocampussklerose vom Wyler Grad I zusammensetzte und die zweite Subgruppe aus mittelgradigen bis stark ausgeprägten Formen der

**Tabelle 5:** Übersicht zu Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen hippocampalen Nervenzelldichten und postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen. Signifikante Korrelationen sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Autor	Jahr	N	Stichprobe	Gedächtnistests	Subgruppen-analyse	CA1	CA2	CA3	CA4	GD	Sign.
Hermann et al.	1992	40	21 LTLE, 19 RTLE	Logisches Gedächtnis, Visuelle Wiedergabe – modifiziert (WMS)	-	-	-	-	-	-	-
Rausch & Babb	1993	25	12 LTLE, 13 RTLE	Verbale Paarererkennung (WMS-R)	-	-	-	-	-	-	-
Hermann et al.	1994	62	36 LTLE, 26 RTLE	California Verbal Learning Test (CVLT)	-	-	-	-	-	-	-
Sass et al.	1994	58	28 LTLE, 30 RTLE	Verbal Selective Reminding Test (vSRT)	-	-	-	-	-	-	-
Baxendale et al.	1998	47	24 LTLE; 23 RTLE	AMIPB (Adult Memory and Information Processing Battery)	LTLE (N=24)	<b>0.52</b> (N=23)	-	-	n.s. (N=23)	n.s. (N=23)	p < 0.01
Zaidel et al.	1998	26	12 LTLE, 14 RTLE	Verbale Paarererkennung (WMS) - modifiziert	LTLE (N=11)	<b>~0.72</b> (N=11)	-	-	<b>~0.64</b> (N=11)	<b>~0.57</b> (N=11)	p < 0.01

CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; RTLE/LTLE, rechts-/linksseitige Temporallappenepilepsie; mTLE, mesiale Temporallappenepilepsie; WMS, Wechsler Memory Scale; CVLT, California Verbal Learning Test; vSRT, Verbal Selective Reminding Test; AMIPB, Adult Memory and Information Processing Battery; Sign., Signifikanzniveau; -, nicht untersucht

Hippocampussklerose (Wyler Grade II-IV). Die beobachteten Verschlechterungen verbaler und nonverbaler Gedächtnisparameter nach linkstemporalem Eingriff (N = 21) waren dabei signifikant größer für die Untergruppe der Patienten ohne oder mit milder Hippocampussklerose. Für die rechtstemporal operierten Patienten ergab sich lediglich ein Trend in die gleiche Richtung.

Für eine weitere Arbeit von Hermann et al. (1994) wurde ein vergleichbares Studiendesign gewählt. Der Kernunterschied bestand in der Auswahl der neuropsychologischen Instrumente. Neben dem California Verbal Learning Test (CVLT) als episodisches Gedächtnismaß wurde das Kurzzeitgedächtnis über den Merkspannentest der WAIS-R erfasst und das semantische Gedächtnis über einen visuellen Benenntest aus der Multilingual Aphasia Examination erfasst. Die Patientenstichprobe bestand aus 62 konsekutiven Patienten, die sich einer anterioren Temporallappenresektion unterzogen haben. Alle Patienten hatten laut Wadatestergebnis eine typische Sprachdominanz. Für die Subgruppe der linkstemporal operierten (N = 36) zeigte sich analog zu den Ergebnissen der vorherigen Studie (Hermann et al., 1992b), dass die Resektion eines neuropathologisch unauffälligen oder nur leichtgradig geschädigten Hippocampus (Wyler Grad I) mit einem größeren Verlust der verbalen episodischen Gedächtnisleistung einherging als die Resektion eines mittelgradig bis stark pathologischen Hippocampus (Wyler Grade II-IV). Für die Kurzzeitgedächtnisleistung und für das semantische Gedächtnis fand sich kein derartiger Zusammenhang. Bei rechtsseitigen Resektionen hatte der Grad der hippokampalen Pathologie keinen Einfluss auf die Veränderung der verschiedenen Gedächtnisleistungen.

An 58 Patienten mit Temporallappenepilepsie und typischer Sprachdominanz konnten Sass et al. (1994) demonstrieren, dass der Grad der Pathologie des linken Hippocampus entscheidend für die Veränderung des Verbalgedächtnisses nach linkstemporaler Resektion (N = 28) ist. Die separat erfassten Nervenzelldichten in den Abschnitten CA1-CA4 und dem Gyrus dentatus wurden anhand von Autopsiekontrollen standardisiert und zu einem Gesamtindex zusammengefasst. Im

nächsten Schritt erfolgte anhand eines Mediansplits eine Einteilung von Patienten in Gruppen mit einem hohen versus geringen hippocampalen Nervenzellverlust. Zusätzlich wurde die Seite der Pathologie berücksichtigt, sodass insgesamt vier Subgruppen unterschieden wurden. Im Vergleich zu den übrigen Gruppen zeigten Patienten mit linkstemporaler Epilepsie und einem hohen hippocampalen Nervenzellverlust bereits präoperativ die schlechteste Leistung im vSRT. Signifikante Verschlechterungen der Verbalgedächtnisleistung ergaben sich ausschließlich nach linksseitiger Resektion von Hippocampi mit geringem Nervenzellverlust, während rechtstemporale Eingriffe (N = 30), unabhängig vom pathologischen Status des Hippocampus, mit signifikanten Verbesserungen einhergingen. Mit dem epilepsiechirurgischen Eingriff wurde der präoperative, durch den Grad der Pathologie bedingte Leistungsunterschied in der Gruppe der linkstemporalen Patienten nivelliert.

In der bereits zuvor beschriebenen Studie von Rausch und Babb (1993) zeigte sich, dass ein höherer Zellverlust im CA1-Feld des zu resezierenden linken Hippocampus mit einer signifikant schlechteren prä- und postoperativen mnestischen Leistung für verbales Material assoziiert war. Die Analyse berücksichtigte jedoch keine prä- zu postoperativen Veränderungen (Differenzwerte). Nichtsdestotrotz lässt sich anhand der grafischen Darstellung der Ergebnisse abschätzen, dass zumindest auf Rohwertebene ein höherer Grad der Pathologie mit geringeren absoluten Einbußen der Gedächtnisleistung einherging. Gemessen an der präoperativen Leistung erscheint allerdings die prozentuale Verschlechterung innerhalb der Patientengruppe mit mittelgradigen bis stark ausgeprägten hippocampalen Zellverlusten am größten zu sein.

Zusammenfassend verweist die überwiegende Mehrzahl der Studien auf einen linearen Zusammenhang zwischen dem Grad der hippocampalen Pathologie und der präoperativen Gedächtnisleistung. Hinsichtlich materialspezifischer mnestischer Leistungen konnte gezeigt werden, dass die hippocampalen Zelldichten der linken, sprachdominanten Hemisphäre von Bedeutung für die präoperative Verbal-

gedächtnisleistung sind, während bislang lediglich eine Arbeit (Zentner et al., 1999) eine korrelative Beziehung zwischen den Nervenzelldichten des rechten Hippocampus und präoperativen Maßen des Figuralgedächtnisses aufzeigen konnte. Darüber hinaus fanden drei Studien eine Korrelation zwischen der Wada-Gedächtnisleistung der von der Pathologie betroffenen Hemisphäre und den neuronalen Zelldichten des ipsilateralen Hippocampus.

Hinsichtlich des postoperativen kognitiven *Outcomes* existieren bislang zwei Studien, die einen korrelativen Zusammenhang zwischen hippokampalen Nervenzellverlusten und Veränderungen der verbalen Gedächtnisleistung gefunden haben. Andere Arbeiten konnten über Subgruppenvergleiche zeigen, dass ein höherer Grad der hippokampalen Pathologie mit geringeren postoperativen Einbußen im Verbalgedächtnis assoziiert war.

Aufgrund der heterogenen Datenlage bleibt letztlich unklar, ob die über verschiedene neuropsychologische Tests erfasste Gedächtnisleistung von bestimmten Subregionen des Hippocampus abhängt (vgl. **Tabellen 4** und **5**).

### 3 Fragestellungen und Hypothesen

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen hippocampalen Nervenzelldichten und neuropsychologischen Maßen des deklarativen Gedächtnisses bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie, die sich einer epilepsiechirurgischen Behandlung unterzogen haben.

Vor dem Hintergrund des dargestellten multifaktoriellen ätiologischen Modells kognitiver Leistungsstörungen bei Epilepsie widmet sich die erste Fragestellung der Rolle der Pathologie hinsichtlich der *präoperativen* Gedächtnisleistung: *Welchen Einfluss hat der Grad der hippocampalen Pathologie auf materialspezifische mnestiche Leistungen? Wie viel Varianz klärt die Pathologie in diesem Zusammenhang auf? Wie viel Varianz ist durch andere Einflussfaktoren bedingt?* In Anbetracht der Studienlage und gemäß der *Functional Adequacy* Theorie wird erwartet, dass ein größerer hippocampaler Nervenzellverlust mit einer schlechteren Gedächtnisleistung einhergeht. Aufgrund der funktionellen Hemisphärenspezialisierung ist hierbei die Lateralisation der Pathologie zu berücksichtigen, sodass folgende Hypothesen aufgestellt werden:

**Hypothese 1:** *Die Nervenzellverluste des linken, pathologischen Hippocampus und die präoperativen verbalen Gedächtnisleistungen stehen in inverser Beziehung zueinander, d.h. je ausgeprägter die Pathologie, desto schlechter die mnestiche Leistung. Für diesen Zusammenhang wird ein moderierender Effekt der Sprach- bzw. Gedächtnisdominanz erwartet. Der Zusammenhang zwischen neuropathologischen und neuropsychologischen Daten wird demnach insbesondere für Patienten ohne Hinweis auf eine atypische Hemisphärendominanz für Sprach- oder Gedächtnisprozesse angenommen.*

**Hypothese 2:** *Der Grad der Pathologie des rechten Hippocampus hat einen Einfluss auf die präoperativen figuralen Gedächtnisleistungen. Analog zur ersten Hypothese wird erwartet, dass umfassendere Nervenzellausfälle mit ausgeprägteren*

neuropsychologischen Defiziten einhergehen. Da bislang erst eine Studie einen derartigen Zusammenhang in einer relativ kleinen Stichprobe aufzeigen konnte (Zentner et al., 1999) und in der wissenschaftlichen Literatur z.T. inkonsistente Befunde zum Zusammenhang zwischen Schädigungen des rechten Hippocampus und nonverbalen Gedächtnisdefiziten vorliegen, wird davon ausgegangen, dass die Korrelationen zwischen neuropathologischen Daten und neuropsychologischen Parametern des Figuralgedächtnisses geringer ausfallen als für verbale Leistungen und Zellzählungen des linken, pathologischen Hippocampus.

Ferner stellt sich die Frage, ob bestimmte Subregionen des Hippocampus eine besondere Rolle für verschiedene Aspekte des Gedächtnisses (z.B. Lernen, freier Abruf, Wiedererkennen) spielen oder ob die Gesamtintegrität der Struktur entscheidend ist. Bisherige Studien, die den Zusammenhang zwischen hippokampalen Nervenzellverlusten in verschiedenen Subfeldern des Hippocampus und präoperativen Gedächtnisleistungen untersucht haben, kamen diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe **Abschnitt 2.4**). Unter Berücksichtigung sämtlicher Arbeiten zu diesem Thema wurde für alle Subregionen des Hippocampus ein statistischer Zusammenhang zwischen neuronalen Zelldichten und mnestischen Leistungen gefunden (siehe **Tabelle 4**). Darüber hinaus wurden signifikante Interkorrelationen zwischen den neuronalen Zelldichten der verschiedenen Subfelder berichtet (Pauli et al., 2006; Rausch & Babb, 1993). Es stellt sich daher die Frage, ob die Gesamtintegrität des Hippocampus, bestimmte Subregionen oder das Subfeld mit dem intraindividuell stärksten versus geringsten Zellverlust entscheidend für die Gedächtnisleistung ist.

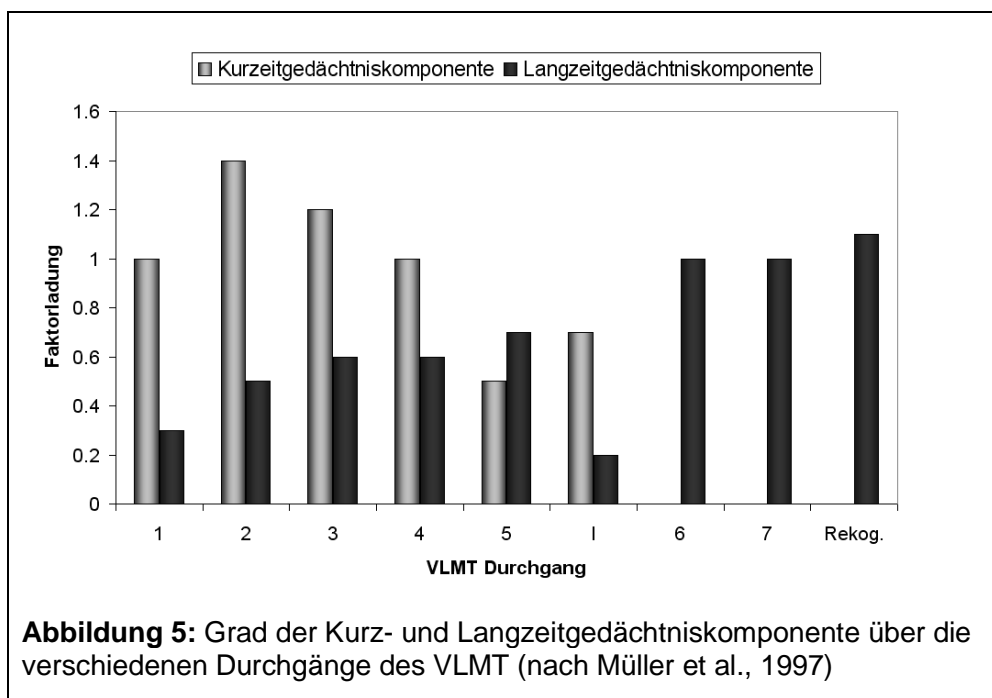
**Hypothese 3:** *Die präoperative Gedächtnisleistung hängt von der Gesamtintegrität des pathologischen Hippocampus ab.*

Im Hinblick auf die unterschiedlichen Aspekte des Gedächtnisses erscheint primär der freie oder durch Hinweisreize gestützte Abruf nach Retention von Bedeutung. Signifikante Korrelationen mit hippokampalen Zelldichten ergaben sich jedoch auch



für ein kombiniertes Maß aus verzögerter Abruf- und Rekognitionsleistung (Pauli et al., 2006; Sass et al., 1991) und für die unmittelbare Wiedergabe einer Geschichte (Baxendale et al., 1998).

Für den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Verbalgedächtnistest konnte anhand zweier großer Patientenstichproben gezeigt werden, dass sich die Struktur des Tests durch eine Kurzzeit- und eine Langzeitgedächtniskomponente beschreiben lässt (Müller, Hasse-Sander, Horn, Helmstaedter & Elger, 1997). Es ist anzunehmen, dass der Grad der Langzeitgedächtniskomponente des jeweiligen Gedächtnisparameters dessen Abhängigkeit von hippokampalen Strukturen widerspiegelt (siehe **Abbildung 5**).



**Hypothese 4:** Die Bedeutung der hippokampalen Integrität für verschiedene Aspekte des deklarativen Gedächtnisses hängt von der Langzeitgedächtniskomponente des entsprechenden Gedächtnisparameters ab. Demnach ist zu erwarten, dass die verbale Abrufleistung nach Retention die höchste Korrelation mit hippokampalen Nervenzellverlusten zeigt. Des Weiteren sollte im Lernverlauf eine Zunahme der

Korrelationen zwischen Gedächtnisleistung und pathologischem Status des Hippocampus zu verzeichnen sein.

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit den Determinanten der postoperativen Veränderung neuropsychologischer Gedächtnisleistungen. Auch hier stehen der Grad der hippokampalen Nervenzellausfälle und dessen Beziehung zu neuropsychologischen Daten im Zentrum des Interesses. Der *Functional Adequacy* Theorie (Chelune, 1995) zufolge ist das Risiko eines postoperativen Gedächtnisverlusts insbesondere dann gegeben, wenn der zu resezierende Hippocampus noch in Funktionen eingebunden ist. Entsprechend wird erwartet, dass bei Patienten mit einem hohen hippokampalen Nervenzellverlust – als Marker eines dysfunktionalen Hippocampus – nach der Operation weniger Einbußen im Bereich der mnestischen Leistungen zu verzeichnen sein sollten als bei Patienten mit geringgradigen Zellausfällen. Auch für diesen Zusammenhang wird ein moderierender Effekt der Lateralisation angenommen, sodass folgende Hypothesen aufgestellt werden:

**Hypothese 5:** *Der Grad der Pathologie des linksseitig resezierten Hippocampus hat einen Einfluss auf die postoperative Veränderung der verbalen Gedächtnisleistung. Je höher der neuronale Zellverlust desto geringer sind die postoperativen Verschlechterungen.* Auch für diesen Zusammenhang wird ein moderierender Effekt der Sprach- bzw. Gedächtnisdominanz erwartet.

**Hypothese 6:** *Der pathologische Status des rechten Hippocampus bei rechtstemporaler Resektion ist von Bedeutung für die postoperative Veränderung der figuralen Gedächtnisleistung. Auch hier wird ein inverser Zusammenhang zwischen dem Ausmaß neuronaler Zellverluste und Gedächtnisverschlechterungen erwartet.*

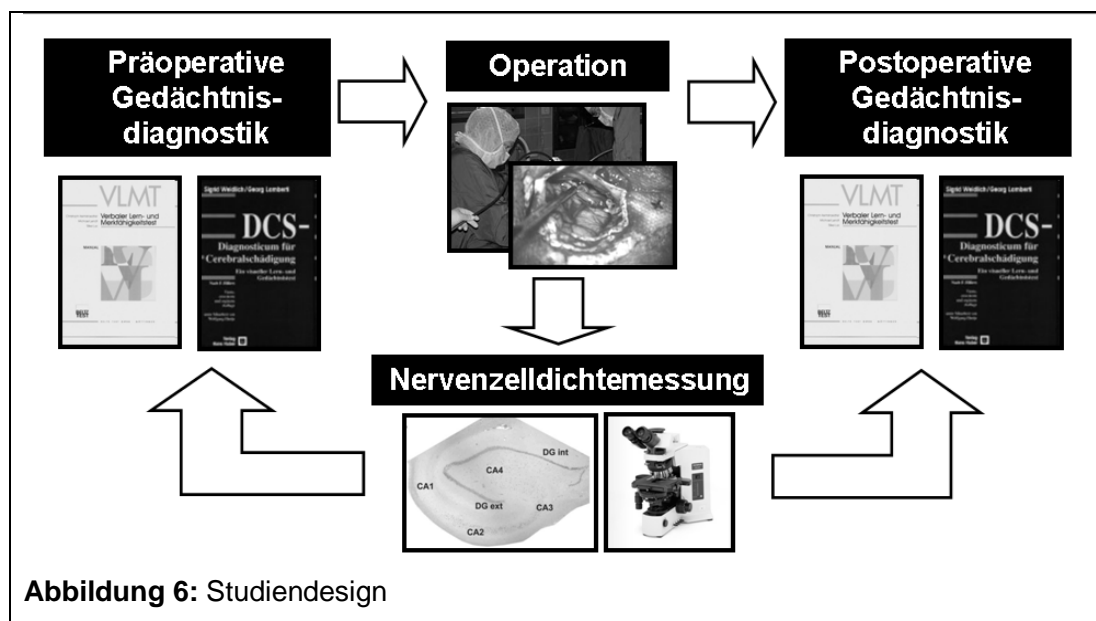
Neben dem Einfluss der Pathologie auf präoperative materialspezifische Gedächtnisleistungen und deren postoperative Veränderung sollen auch weitere

Einflussfaktoren des dargelegten ätiologischen Modells kognitiver Funktionsstörungen (u.a. Medikation, psychiatrische Komorbidität) geprüft werden.

## 4 Methoden

### 4.1 Studiendesign

Die Studie basiert auf einer retrospektiven Analyse von Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie, die nach umfassender prächirurgischer Diagnostik epilepsiechirurgisch behandelt wurden. Bei allen vorgenommenen Operationen wurde der Hippocampus einer Hemisphäre reseziert und im Anschluss histopathologisch untersucht. Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht der Zusammenhang zwischen der im Rahmen dieser neuropathologischen Untersuchung durchgeführten hippokampalen Nervenzelldichtemessung und den Ergebnissen der prä- und (12 Monate) postoperativen neuropsychologischen Gedächtnisdiagnostik. **Abbildung 6** veranschaulicht das Studiendesign.



**Abbildung 6:** Studiendesign

### 4.2 Stichprobe und Datenrecherche

Den Ausgangspunkt für die Datenrecherche bildet eine Serie von Patienten, die sich (1.) einem epilepsiechirurgischen Eingriff im medialen Temporallappen unterzogen

haben und bei denen (2.) zusätzlich im Rahmen einer histopathologischen Untersuchung eine Messung der Nervenzelldichte im resezierten Hippocampus erfolgte. Insgesamt wurden die in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Bonn gewonnenen Hippocampusresektate von 171 epilepsiechirurgischen Fällen aus den Jahren 2003-2009 im Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Erlangen histopathologisch untersucht (siehe **Abschnitt 4.6**).

Bei 28 (16%) Resektaten wurde keine Nervenzelldichtemessung durchgeführt, da der Zustand des Präparates keine Analyse zuließ oder der genaue Abschnitt des Hippocampusresektats nicht klassifiziert werden konnte. Darüber hinaus waren in 20 Fällen (12%) nicht alle hippocampalen Subfelder darstellbar, sodass insgesamt 123 Datensätze mit vollständigen Zellzählungen zur Verfügung standen.

Die Einschlusskriterien für die vorliegende Arbeit waren (1.) ein chronologisches Alter von mindestens 16 Jahren und (2.) das Vorliegen prä- und postoperativer Daten zum Verbal- und Figuralgedächtnis, die im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung erhoben wurden. Insgesamt konnten 104 Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, in die Analyse eingeschlossen werden.

Für diese Stichprobe von 104 Patienten erfolgte eine umfangreiche Datenrecherche innerhalb der klinikinternen elektronischen Patientenakten. Anschließend wurden die neuropsychologischen, neuropathologischen und klinisch-epileptologischen Daten zusammengeführt und für die Analyse aufbereitet.

In **Tabelle 6** sind die demographischen und klinischen Charakteristika sowohl für die Gesamtstichprobe als auch getrennt für links- (N = 53) und rechtstemporal (N = 51) operierte Patienten aufgeführt.

Das durchschnittliche Alter der Gesamtstichprobe betrug  $38.2 \pm 12.8$  Jahre. Die Geschlechter waren mit 54 weiblichen (52%) und 50 männlichen Patienten (48%) annähernd gleich verteilt.

Bei Beginn der Epilepsie waren die Patienten im Durchschnitt  $15.5 \pm 12.5$  Jahre alt. Als durchschnittliche Erkrankungsdauer der Epilepsie wurden  $22.7 \pm 13.9$  Jahre ermittelt.

**Tabelle 6:** Demographische und klinische Charakteristika der Patientenstichprobe

	<b>Gesamtstichprobe (N = 104)</b>	<b>linkstemporale OP (N = 53)</b>	<b>rechtstemporale OP (N = 51)</b>	<b>Statistik</b>
<b>Geschlecht</b>				
weiblich	54 (48%)	27 (51%)	27 (53%)	n.s.
männlich	50 (52%)	26 (49%)	24 (47%)	
<b>Alter [Jahre]</b>				
M (SD)	38.2 (12.8)	39.8 (12.8)	37.0 (12.8)	n.s.
Range	16-67	16-67	16-66	
<b>Beginn der Epilepsie</b> [Alter in Jahren]				
M (SD)	15.5 (12.5)	14.6 (13.2)	16.5 (11.7)	n.s.
Range	0-58	0-58	0-48	
<b>Dauer der Epilepsie</b> [Jahre]				
M (SD)	22.7 (13.9)	25.2 (13.4)	20.1 (14.0)	t = -1.91 p = 0.059
Range	0-57	2-57	0-57	
<b>Anfallsarten</b>				
einfach-fokal	41 (39%)	23 (43%)	18 (35%)	n.s.
komplex-fokal	102 (98%)	52 (98%)	50 (98%)	
sekundär generalisiert	72 (69%)	39 (74%)	33 (65%)	
konvulsiver Status	6 (6%)	4 (8%)	2 (4%)	
nonkonvulsiver Status	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
<b>Anfallsfrequenz</b> [pro Monat]	(N = 99)	(N = 49)	(N = 50)	
M (SD)	8.9 (11.4)	8.4 (10.7)	9.4 (12.1)	n.s.
Range	0-60	1-60	0-60	
<b>MRT-Auffälligkeiten</b>				
temporal	100 (96%)	49 (92%)	51 (100%)	n.s.
unilateral	94 (90%)	47 (89%)	47 (92%)	
bilateral	6 (6%)	2 (4%)	4 (8%)	
extratemporal	10 (10%)	5 (9%)	5 (10%)	
unilateral	6 (6%)	3 (6%)	3 (6%)	
bilateral	4 (4%)	2 (4%)	2 (4%)	
unauffällig	3 (3%)	3 (6%)	0 (0%)	
<b>EEG-Auffälligkeiten</b>				
temporal	104 (100%)	53 (100%)	51 (100%)	$\chi^2 = 9.65$ <b>p = 0.002</b>
unilateral	72 (69%)	<b>44 (83%)</b>	<b>28 (55%)</b>	
bilateral	32 (31%)	<b>9 (17%)</b>	<b>23 (45%)</b>	
extratemporal	21 (20%)	11 (21%)	10 (20%)	
unilateral	11 (11%)	6 (11%)	5 (10%)	
bilateral	10 (10%)	5 (9%)	5 (10%)	

M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; MRT, Magnetresonanztomographie;  
 EEG, Elektroenzephalogramm; n.s., nicht signifikant

**Tabelle 6** (Fortsetzung): Demographische und klinische Charakteristika der Patientenstichprobe

	Gesamtstichprobe (N = 104)	linkstemporale OP (N = 53)	rechtstemporale OP (N = 51)	Statistik
<b>Risikofaktoren</b>				
Fieberkrämpfe	22 (21%)	10 (19%)	12 (24%)	n.s.
Meningitis/Encephalitis	22 (21%)	12 (23%)	10 (20%)	
Schädel-Hirn-Trauma	11 (11%)	5 (9%)	6 (12%)	
Geburtskomplikationen	11 (11%)	4 (8%)	7 (14%)	
Familienanamnese	7 (7%)	3 (6%)	4 (8%)	
<b>psychiatrische Vorgeschichte</b>				
ja	44 (42%)	24 (45%)	20 (39%)	n.s.
nein	60 (58%)	29 (55%)	31 (61%)	
<b>Intelligenz</b>				
M (SD)	91.9 (16.1)	[N = 50] 90.8 (13.9)	[N = 50] 93.0 (18.0)	n.s.
Range	56-140	58-115	56-140	
<b>Schulbildung</b>				
Schüler/in	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	n.s.
kein Schulabschluss	7 (7%)	1 (2%)	6 (12%)	
Sonderschule	5 (5%)	2 (4%)	3 (6%)	
Hauptschule	48 (46%)	29 (55%)	19 (37%)	
mittlere Reife	36 (35%)	18 (34%)	18 (35%)	
Abitur	3 (3%)	2 (4%)	1 (2%)	
Studium	2 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	
<b>Händigkeit</b>				
rechts	86 (83%)	47 (89%)	39 (77%)	n.s.
ambidexter	13 (13%)	4 (8%)	9 (18%)	
links	5 (5%)	2 (4%)	3 (6%)	
<b>Sprachdominanz</b>				
links	29 (28%)	16 (30%)	13 (26%)	$\chi^2 = 7.39$ p = 0.061
bilateral	13 (13%)	8 (15%)	5 (10%)	
rechts	5 (5%)	5 (9%)	0 (0%)	
unklar	57 (55%)	24 (45%)	33 (65%)	

M, Mittelwert; SD, Standardabweichung; n.s., nicht signifikant

Im Mittel vergingen vom Beginn der Epilepsie bis zur prächirurgischen Abklärung  $22.7 \pm 13.9$  Jahre. Die durchschnittliche Anfallsfrequenz im Vorfeld der prächirurgischen Diagnostik betrug  $8.9 \pm 11.4$  Anfälle pro Monat. Bei fünf Patienten war die monatliche Anfallshäufigkeit in Anbetracht eines unregelmäßigen oder clusterförmigen Auftretens nicht zu eruieren. Mit 98% repräsentieren komplex-fokale Anfälle die häufigste Anfallsart innerhalb der Stichprobe, gefolgt von sekundär generalisierten Anfällen,

unter denen 69% der Patienten litten. Einfach-fokale Anfallsereignisse in Form von Auren traten bei 39% der Patienten auf. Im Krankheitsverlauf von insgesamt sieben Patienten (7%) kam es zu einem Status epilepticus, der in sechs Fällen konvulsiv und in einem Fall nonkonvulsiv war.

Im EEG wurden bei allen Patienten (100%) temporale Auffälligkeiten registriert, die bei etwa einem Drittel der Patienten (31%) beide Seiten des Gehirns betrafen. Zusätzlich zum temporalen EEG-Befund fanden sich bei 20% der Patienten zusätzliche extratemporale EEG-Auffälligkeiten. Hiervon waren in zehn Fällen (48%) beide Hemisphären beteiligt.

Die hochauflösende kranielle Bildgebung mittels MRT brachte bei 96% der Patienten eine strukturelle Auffälligkeit im Temporallappen zur Darstellung, die in 6% der Fälle bilateral angelegt zu sein schien. In einigen Fällen (9%) fand sich zusätzlich zur Veränderung im Schläfenlappen eine weitere extratemporale Auffälligkeit. Das MRT eines Patienten (1%) wies ausschließlich eine unklare Signalerhöhung der Fornixschenkel und des Spleniums auf. Bei drei Patienten (3%) blieb die strukturelle Bildgebung unauffällig („MRT-negativ“).

Epilepsieassoziierte Risikofaktoren („initial precipitating incidents“) in der Vorgeschichte der Patienten, soweit eruierbar, umfassten Fieberkrämpfe (21%), Meningitis/Encephalitis (21%), Schädel-Hirn-Traumata (11%) sowie Geburtskomplikationen (11%). Weitere Fälle von Epilepsie innerhalb der eigenen Familie fanden sich bei sieben Patienten (7%). Für die überwiegende Mehrzahl (93%) der Patienten blieb die Familienanamnese für Epilepsie leer.

Insgesamt 44 Patienten (42%) wiesen eine psychiatrische Vorgeschichte auf.

Eine präoperative Bestimmung der Sprachdominanz (siehe **Abschnitt 4.3**) erfolgte selektiv bei insgesamt 49 Patienten (47%), von denen 33 (67%) mittels Sprach-fMRT untersucht wurden und 18 (36%) den Wadatest durchliefen (bei zwei Patienten erfolgte die Sprachdominanzprüfung durch beide Verfahren). Sofern keine Daten zur Sprachdominanz vorlagen, wurden Ambidextrie und Rechtshändigkeit (Isaacs, Barr, Nelson & Devinsky, 2006) oder ein neuropsychologisches Suppressionsmuster (siehe **Abschnitt 2.3.1.5**) als Marker für eine atypische Sprachdominanz herangezogen.



Bei der Bewertung der fMRT- und Wadatestergebnisse wurde atypische Sprachdominanz konservativ als rechtsseitige Sprachdominanz, oder im Falle bilateraler Sprachdominanz als mindestens gleichwertige oder rechtsbetonte Beteiligung beider Hemisphären an Sprachprozessen definiert.

Nach diesen Kriterien wiesen acht Patienten (15%) mit linkstemporomesialer Temporallappenepilepsie eine atypische Sprachdominanz auf. Ferner ergaben sich bei weiteren vier Patienten (8%) mit linksseitiger Pathologie und typischer, linkshemisphärischer Sprachdominanz Hinweise auf einen selektiven Gedächtnistransfer (Gleissner et al., 2002a; Wood et al., 1999). Bei diesen Patienten zeigte sich intraindividuell im präoperativen Leistungsprofil eine statistisch signifikant bessere deklarative Gedächtnisleistung für verbale Inhalte im Vergleich zu figuralem Material (Dreyer, 2009). Darüber hinaus befanden sich in der Subgruppe der Patienten ohne Sprachdominanzprüfung zwei Patienten (4%) mit atypischer Handdominanz. Ein neuropsychologisches Suppressionsmuster zeigte sich bei weiteren zwei Patienten (4%).

Somit konnten für die geplante Moderatoranalyse innerhalb der linkstemporomesialen Gruppe 37 Patienten (70%) ohne und 16 Patienten (30%) mit Hinweis auf eine atypische Sprachdominanz oder einen Gedächtnistransfer identifiziert werden.

Für die Subgruppe der Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie verwies das Sprach-fMRT nach den oben genannten Kriterien bei einem Patienten (2%) auf eine atypische Sprachdominanz. Bei sieben weiteren Patienten (14%) wurde eine atypische Handdominanz festgestellt. Ein diskordantes Gedächtnisprofil in Form einer signifikant besseren intraindividuellen Figuralgedächtnisleistung im Vergleich zur Verbalgedächtnisleistung fand sich bei vier weiteren Patienten (8%), von denen jedoch ein Patient im Sprach-fMRT eine typische, linkshemisphärische Sprachdominanz zeigte. Innerhalb der Gruppe der rechtstemporomesialen Patienten ergaben sich somit für insgesamt elf Patienten (22%) Hinweise auf eine atypische Hemisphärendominanz für Sprach- oder Gedächtnisprozesse.

Die medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt der prächirurgischen neuropsychologischen Untersuchung bestand bei der deutlichen Mehrheit der Patienten (82%) aus einer Mehrfachtherapie mit zwei (55%) oder drei (27%) kombinierten

Antiepileptika (AEDs). 17% der Patienten waren auf einer Monotherapie. Ein Patient (1%) war zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne antiepileptische Medikation. Der am häufigsten verschriebene Wirkstoff war Levetiracetam (LEV; 56%) gefolgt von Lamotrigin (LTG; 42%), Carbamazepin (CBZ; 32%) und Oxcarbazepin (OXC; 26%). Eine zentralnervös wirksame Komedikation umfasste antidepressive (10%) und/oder neuroleptische (4%) Präparate. Eine detaillierte Übersicht zur Medikation zum Zeitpunkt der prä- sowie postoperativen neuropsychologischen Untersuchung gibt **Tabelle 7**. Postoperativ fiel die durchschnittliche Anzahl der AED signifikant geringer aus (präoperativ:  $2.1 \pm 0.7$  versus postoperativ:  $1.7 \pm 0.7$ ;  $t = 3.818$ ,  $p < 0.001$ ).

**Tabelle 7:** Prä- und postoperative Medikation zur neuropsychologischen Untersuchung

	Präoperativ (N = 104)	Postoperativ (N = 104)
<b>antiepileptische Therapie</b>		
ohne Medikation	1 (1%)	3 (3%)
Monotherapie	18 (17%)	36 (35%)
Polytherapie	85 (82%)	65 (63%)
2 Antiepileptika	57 (55%)	53 (51%)
3 Antiepileptika	28 (27%)	11 (11%)
4 Antiepileptika	0 (0%)	1 (1%)
<b>antiepileptischer Wirkstoff</b>		
Becampanel	1 (1%)	0 (0%)
Carbamazepin (CBZ)	33 (32%)	25 (24%)
Clobazam (CLB)	19 (18%)	9 (9%)
Clonazepam (CZP)	1 (1%)	0 (0%)
Diazepam (DZP)	2 (2%)	1 (1%)
Gabapentin (GBP)	3 (3%)	4 (4%)
Levetiracetam (LEV)	58 (56%)	57 (55%)
Lacosamid (LCM)	0 (0%)	1 (1%)
Lamotrigin (LTG)	44 (42%)	46 (44%)
Lorazepam (LZP)	0 (0%)	1 (1%)
Oxcarbazepin (OXC)	27 (26%)	22 (21%)
Pregabalin (PGB)	3 (3%)	6 (6%)
Phenobarbital (PHB)	3 (3%)	2 (2%)
Phenytoin (PHT)	6 (6%)	3 (3%)
Primidon (PRM)	2 (2%)	0 (0%)
Sultiam (STM)	1 (1%)	0 (0%)
Tiagabin (TGB)	1 (1%)	1 (1%)
Topiramat (TPM)	1 (1%)	1 (1%)
Valproat (VPA)	10 (10%)	0 (0%)
Vigabatrin (VGB)	2 (2%)	0 (0%)
<b>ZNS-relevante Komedikation</b>		
Antidepressivum	10 (10%)	7 (7%)
Neuroleptikum	4 (4%)	3 (3%)

Mit Ausnahme der vermehrt bei rechtstemporomesialen Epilepsien registrierten bitemporalen EEG-Auffälligkeiten ( $\chi^2 = 9.646$ ,  $p = 0.002$ ) finden sich hinsichtlich der aufgeführten demographischen sowie klinisch-epileptologischen Daten keine signifikanten präoperativen Unterschiede zwischen Patienten, die sich einem links- versus rechtstemporalem Eingriff unterzogen haben (**Tabelle 6**). Allerdings hatten Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie eine tendenziell längere Krankheitsdauer ( $t = -1.912$ ,  $p = 0.059$ ) und sie wiesen im Trend öfter eine atypische Sprachdominanz auf als Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie ( $\chi^2 = 7.388$ ,  $p = 0.061$ ).

### **4.3 Prächirurgische Epilepsiediagnostik**

Die prächirurgische Diagnostik in der Bonner Klinik für Epileptologie folgt einem Algorithmus, der primär auf die präzise Bestimmung des zu resezierenden epileptogenen Gewebes abzielt (Kral et al., 2002). Darüber hinaus werden im Rahmen der prächirurgischen Abklärung durch ein interdisziplinäres Team aus Spezialisten unter Einsatz verschiedener diagnostischer Verfahren die Chancen und Risiken eines geplanten Eingriffs abgewogen. Ausgangspunkt ist die detaillierte Erfassung der Krankheitsgeschichte sowie der aktuellen Symptomatik und Medikation im Rahmen der Anamnese. Im nächsten Schritt werden nichtinvasive elektrophysiologische, neuroradiologische und neuropsychologische Untersuchungen veranlasst.

Die Ableitung des Oberflächen-EEGs bei simultaner Videoaufzeichnung (Video-EEG) dient sowohl der Registrierung der interiktualen und iktualen neuronalen Aktivitätsmuster als auch der Erfassung der Anfallssemiologie. Zusätzlich erfolgt routinemäßig eine standardisierte neuropsychologische Testung im Anfall.

Die strukturelle Bildgebung zur Identifikation der epileptogenen Läsion umfasst ein hochauflösendes kranielles Magnetresonanztomogramm (MRT), das unter der

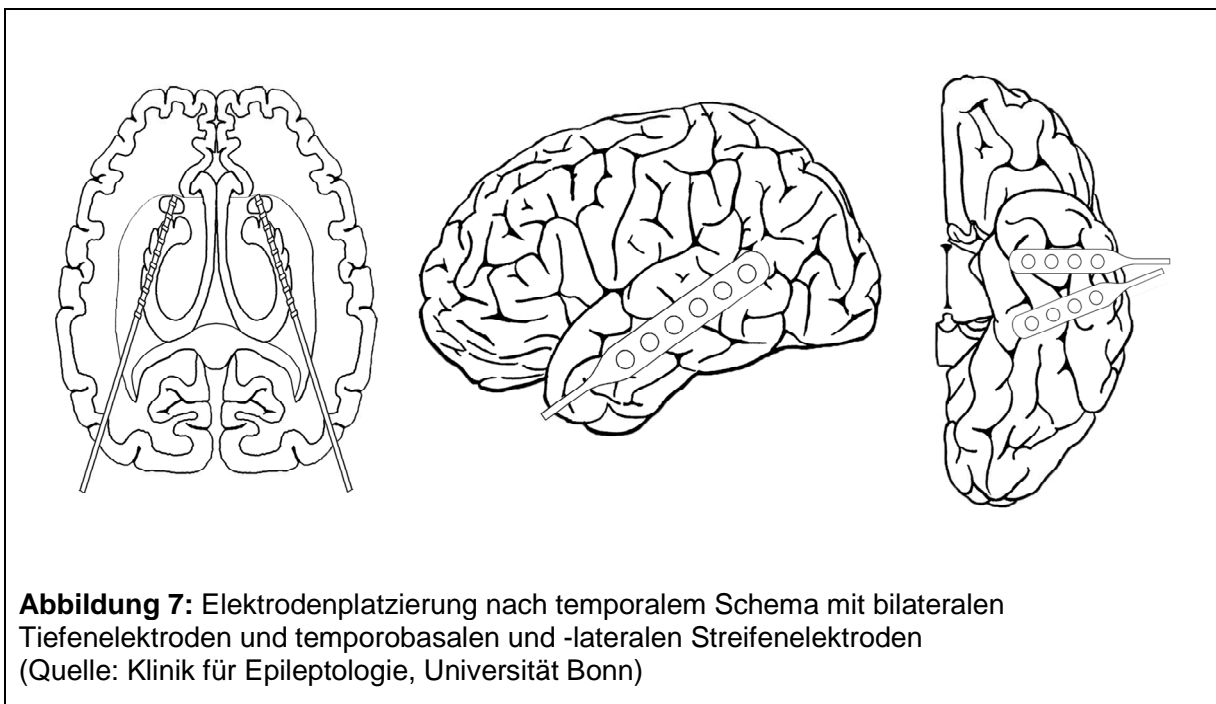
gezielten Verwendung verschiedener Sequenzen und (bei Verdacht auf Temporallappenepilepsie) mit temporaler Angulierung erstellt wird. Neben der visuellen Befundung des MRT durch den Neuroradiologen besteht zusätzlich die Möglichkeit, die Bilddaten mittels verschiedener quantitativer Analysen (u.a. Volumetrie, Spektroskopie etc.) auszuwerten.

Die neuropsychologische Diagnostik dient der Erfassung kognitiver Funktionsstörungen. Unter Einsatz einer umfangreichen standardisierten und validierten Testbatterie wird ein individuelles Leistungsprofil erstellt, aus dem sich unter Kenntnis der Hemisphärendominanz Hinweise auf läsions- oder fokusassoziierte Funktionsstörungen in bestimmten Hirnarealen ableiten lassen. Darüber hinaus stellt die präoperative neuropsychologische Untersuchung eine *Baseline* für die Bewertung postoperativer kognitiver Veränderungen dar. Zentral für die vorliegende Arbeit ist die prä- und postoperative neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik, auf die in **Abschnitt 4.4** detailliert eingegangen wird.

Ergeben sich z.B. anhand des neuropsychologischen Leistungsprofils Hinweise auf eine atypische Hemisphärendominanz, besteht die Möglichkeit, die Sprachdominanz mittels funktioneller Bildgebung (fMRT) zu bestimmen, die in der vorliegenden Arbeit bei 33 Patienten (32%) zum Einsatz kam. Der Vorteil dieser Methode ist ihre Nichtinvasivität. Der Goldstandard zur Bestimmung der Sprachdominanz bleibt jedoch der invasive Wadatest (Wada & Rasmussen, 1960), bei dem die Prüfung der Sprachfunktionen während der temporären Deaktivierung einer Hemisphäre durch ein Narkotikum erfolgt. Im Gegensatz zu Methoden der funktionellen Bildgebung erlaubt dieses Vorgehen Aussagen über die Kompensationsleistung der nicht narkotisierten Hemisphäre. Wurden in der Vergangenheit beide Hemisphären untersucht, beschränkt man sich mittlerweile auf die Narkotisierung derjenigen Hemisphäre, in der der Eingriff geplant ist (Wellmer et al., 2005). Die Indikation des Wadatests bei der epilepsiechirurgischen Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie ist u.a. aufgrund selektiver Operationstechniken zurückgegangen (Baxendale, Thompson & Duncan, 2008; Helmstaedter, 2010). In der vorliegenden Patientenstichprobe wurde der Wadatest bei 18 Patienten (17%) durchgeführt.

Neben dem Wadatest stehen weitere invasive Verfahren zur Verfügung, auf die im Einzelfall zurückgegriffen werden muss, wenn die nichtinvasive prächirurgische Abklärung zu keinem eindeutigen Ergebnis hinsichtlich der Lokalisation und Lateralisation des Anfallsursprungs gekommen ist oder die epileptogene Läsion in unmittelbarer Nähe zu eloquenten Arealen liegt.

Die invasive prächirurgische Diagnostik umfasst in aller Regel die Implantation von Elektroden zur intrakraniellen Ableitung des EEGs (siehe **Abschnitt 4.5.1**). Die Implantation erfolgt hypothesenorientiert auf Grundlage der individuellen Ergebnisse der nichtinvasiven Diagnostik. Zur Verfügung stehen hierfür hippocampale Tiefenelektroden sowie subdurale Streifen- und Gridelektroden mit unterschiedlicher Anzahl an Kontakten. **Abbildung 7** zeigt das im Falle der mesialen Temporallappenepilepsie häufig eingesetzte temporale Schema mit bilateralen Tiefenelektroden und temporobasalen und -lateralen Streifenelektroden. Zur Überprüfung der Elektrodenlage erfolgt nach der Implantation eine kranielle Computertomographie (CCT).



Neben der Registrierung interiktualer sowie iktualer epileptischer Aktivität ermöglichen hippokampale Tiefenelektroden die Aufzeichnung ereigniskorrelierter Potentiale (EKP bzw. ERP, „event related potentials“), die sowohl zur Prädiktion des Anfallsoutcomes nach selektiver Amygdalohippokampektomie (Grunwald et al., 1999) als auch zur Vorhersage postoperativer Gedächtnisverluste nach linksseitiger selektiver Amygdalohippokampektomie (Grunwald et al., 1998b) herangezogen werden können.

Ferner ermöglicht die Stimulation von Elektrodenkontakten im Rahmen der elektrischen Hirnkartierung („electrical stimulation mapping“) die präzise präoperative Bestimmung von eloquentem Gewebe in der Nähe der epileptogenen Läsion (Wellmer et al., 2009).

Weitere invasive Verfahren, auf die im Einzelfall zugegriffen wird, umfassen die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

#### **4.4 Neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik**

Der *verbale Lern- und Merkfähigkeitstest* (VLMT) ist ein neuropsychologisches Verfahren zur Erfassung unterschiedlicher Aspekte des deklarativen Verbalgedächtnisses (Helmstaedter & Durwen, 1990; Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001). Beim VLMT handelt es sich um die deutschsprachige Adaptation und Modifikation des Auditory Verbal Learning Tests nach Rey (RAVLT; Lezak, 1983; Rey, 1964).

In insgesamt fünf Lerndurchgängen sollen die Patienten eine auditiv dargebotene Wortliste mit insgesamt 15 konkreten, semantisch unabhängigen Wörtern erlernen. Nach jedem Lerndurchgang erfolgt die unmittelbare Reproduktion durch den Patienten. Hierbei spielt die Reihenfolge der genannten Wörter explizit keine Rolle. Nach fünf Lerndurchgängen folgt eine Interferenzliste mit 15 neuen Wörtern, die nach einmaliger Präsentation unmittelbar wiedergegeben werden soll. Im Anschluss wird der Patient ohne eine erneute Darbietung nach den Wörtern der ersten Lernliste

gefragt. Eine weitere Prüfung des freien Abrufs der ersten Wortliste erfolgt unangekündigt nach einem Retentionsintervall von 20-30 Minuten, in dem das Figuralgedächtnis und gegebenenfalls weitere nonverbale Teilleistungen geprüft werden. Nach der freien verzögerten Abfrage folgt ein Rekognitionsdurchgang, in dem die 15 Wörter der ersten Liste aus einer gemischten Liste bestehend aus je 10 phonematisch oder semantisch ähnlichen Wörtern sowie aus den 15 Wörtern der Interferenzliste wiedererkannt werden müssen.

Der VLMT erfasst so primär den intentionalen Einprägungsvorgang anhand des Lernfortschritts über die fünf Lerndurchgänge und die Behaltensleistung nach Retention in Form eines freien Abrufs mit anschließender Wiedererkennensprüfung. Der VLMT bildet somit sowohl Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnisprozesse als auch (mittelfristige) Langzeitgedächtnisprozesse ab (Müller et al., 1997). Die für die vorliegende Arbeit relevanten Gedächtnisparameter umfassen die *Lernleistung* (Summe der richtig reproduzierten Wörter über alle fünf Lerndurchgänge), die *Behaltensleistung* bzw. der *Verlust* über die Zeit (Differenz korrekt erinnelter Wörter im 5. Durchgang minus derjenigen im 7. Durchgang), die *absolute Abrufleistung* im 7. Durchgang, und die fehlerkorrigierte *Rekognitionsleistung*.

Bezüglich der klinischen Validität ist festzuhalten, dass der VLMT bei typischer, linkshemisphärischer Sprachdominanz sensitiv sowohl gegenüber linkstemporalen Pathologien und Funktionsstörungen als auch gegenüber neurochirurgischen Eingriffen im linken Temporallappen ist (Gleissner et al., 2002b; Helmstaedter & Elger, 1996; Helmstaedter et al., 1997a). Darüber hinaus konnte die ökologische Validität des Verfahrens aufgezeigt werden (Helmstaedter, Hauff & Elger, 1998).

Zur Prüfung des Figuralgedächtnisses wurde das *Diagnosticum für Cerebralschädigung* in revidierter Fassung eingesetzt (DCS-R). Das DCS ist ein Lern- und Gedächtnistest zur Erfassung der mnestischen Leistung für bildhaftes Gedächtnismaterial. In der revidierten Fassung werden dem Patienten in maximal fünf sukzessiven Lerndurchgängen jeweils neun geometrische Figuren präsentiert, die sich aus fünf gleichlangen Linien zusammensetzen. Im Anschluss an die jeweilige Darbietung sollen die Figuren mit fünf Holzstäbchen aus dem Gedächtnis nachgelegt

werden. Die Reihenfolge der Reproduktion spielt dabei explizit keine Rolle. Nach einem Retentionsintervall von 20-30 Minuten erfolgt ein unangekündigter Rekognitionsdurchgang, bei dem die neun geometrischen Figuren der Lernliste unter 21 Distraktoren wiedererkannt werden sollen.

Für die nachfolgenden Analysen relevante Parameter des Figuralgedächtnisses sind die *Lernleistung* (Summe der richtig reproduzierten Wörter über alle fünf Lerndurchgänge), die *Lernkapazität* (korrekt reproduzierte Items im letzten Lerndurchgang) sowie die fehlerkorrigierte *Rekognitionsleistung*.

Studien konnten zeigen, dass das Verfahren sensitiv gegenüber rechtstemporaler Dysfunktion sowie rechtsseitiger hippokampaler Pathologie ist (Gleissner et al., 1998; Helmstaedter et al., 1991). Darüber hinaus bildet das DCS-R Effekte eines rechtstemporalen Eingriffs ab (Helmstaedter et al., 2008).

Zur Beurteilung der individuellen Leistung im VLMT und im DCS-R erfolgte eine altersabhängige Standardisierung anhand einer Konormierung an insgesamt 488 hirngesunden Probanden (Dreyer, 2009). Standardwerte (SW) von 89-80 verweisen auf eine unterdurchschnittliche Leistung, Standardwerte <80 auf eine weit unterdurchschnittliche Leistung. Kritische Differenzen, die anhand der Konormierung bestimmt wurden, erlauben Aussagen über statistisch signifikante intraindividuelle Leistungsunterschiede in verbalen versus figuralen Gedächtnisparametern. Für die postoperative Verlaufsuntersuchung wurden Parallelversionen verwendet, um Trainingseffekte zu minimieren. Ferner ermöglichen *Reliable Change* Indizes (RCI), die auf Grundlage der Test-Retest Ergebnisse von 100-142 hirngesunden Probanden berechnet wurden, die Bestimmung statistisch signifikanter individueller Veränderungen jenseits von Lerneffekten.

Sowohl die prä- als auch die postoperative neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik erfolgte in Unkenntnis der Ergebnisse aus der hippokampalen Nervenzelldichtemessung.



## 4.5 Operation

### 4.5.1 Elektrodenimplantation

Nach Abschluss der nichtinvasiven prächirurgischen Diagnostik wurde bei 38 Patienten (37%) zur weiteren Abklärung eine Implantation von intrakraniellen Elektroden veranlasst. Alle implantierten Patienten erhielten intrahippokampale Tiefenelektroden, die in sechs Fällen (16%) unilateral und bei 32 Patienten (84%) bilateral platziert wurden. Zusätzlich zu den Tiefenelektroden kamen bei 30 Patienten (79%) subdurale Streifenelektroden zum Einsatz. Eine Gridelektrode mit 32 Kontakten wurde in sechs Fällen (16%) implantiert.

### 4.5.2 Epilepsiechirurgischer Eingriff

Bei 53 der insgesamt 104 Patienten (51%) erfolgte der epilepsiechirurgische Eingriff innerhalb des linken Temporallappens, 51 Patienten (49%) erhielten eine rechtstemporale Resektion. Die häufigste Operationsart bestand in der selektiven Amygdalohippokampektomie (SAH), die bei 80% der Patienten zur Anwendung kam (siehe **Tabelle 8**). In 7% der Fälle wurde eine Temporalpolabsetzung plus Amygdalohippokampektomie (AHE) vorgenommen, in 6% der Fälle eine erweiterte Läsionektomie plus Amygdalohippokampektomie. Eine Standard-2/3-Resektion des Temporallappens wurde bei 8% der Patienten durchgeführt.

**Tabelle 8:** Häufigkeiten der verschiedenen Operationsarten

	Gesamtstichprobe (N = 104)	linkstemporale OP (N = 53)	rechtstemporale OP (N = 51)	Signifikanz
<b>Operationsarten</b>				
▪ SAH	83 (80%)	44 (83%)	39 (77%)	n.s.
▪ Temporalpolabsetzung + AHE	7 (7%)	4 (8%)	3 (6%)	
▪ erw. Läsionektomie + AHE	6 (6%)	2 (4%)	4 (8%)	
▪ Standard-2/3- Resektion	8 (8%)	3 (6%)	5 (10%)	

SAH, selektive Amygdalohippokampektomie; AHE, Amygdalohippokampektomie; erw., erweiterte

In 81% der durchgeführten selektiven Amygdalohippokampektomien wurde ein transsylvischer Zugang gewählt. Ein subtemporaler Zugang erfolgte bei 11% der Patienten, ein transkortikaler Zugang bei 7%. Bei einem Patienten (1%) war aufgrund anatomischer Verhältnisse nach ursprünglich transsylvischem Weg zusätzlich ein transkortikaler Zugang nötig.

#### **4.6 Neuropathologische Untersuchung**

Die klinische histopathologische Untersuchung der resezierten Hippocampi erfolgte in der Neuropathologie der Universitätsklinik Bonn, die wissenschaftliche Untersuchung im Institut für Neuropathologie der Universitätsklinik Erlangen.

Im Rahmen der durchgeführten Datenrecherche wurden die neuropathologischen Diagnosen dem klinischen Befundbericht des Bonner Instituts entnommen, der neben dem makro- und mikroskopischen Befund die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchungen aufführt. Die abschließende neuropathologische Beurteilung umfasst sowohl die Art als auch den Schweregrad der Pathologie. Im Falle einer Ammonshornsklerose wurde der Grad der Pathologie gemäß der Wyler Klassifikation (Wyler et al., 1992) bestimmt, im Falle eines Tumors entsprechend der WHO-Klassifikation (Louis et al., 2007).

Die für die vorliegende Arbeit maßgebliche Nervenzelldichtemessung erfolgte im Institut für Neuropathologie des Universitätsklinikums Erlangen unter Leitung von Prof. Dr. Ingmar Blümcke. Die Kooperation zwischen den beiden Kliniken ist aus dem transregionalen Sonderforschungsbereich (SFB) *Mesiale Temporallappenepilepsien* der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hervorgegangen.

Für die neuropathologische Untersuchung wurden die en bloc resezierten Hippocampuspräparate entlang der Längsachse in 5mm dicke Scheiben geschnitten. Die jeweiligen Schnitte wurden über Nacht in 4% Formalin und anschließend in flüssiges Paraffin eingelegt. Mit einem Mikrotom wurden die Präparate in 4 µm dicke

Scheiben geschnitten und mit einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) versehen. Unter Verwendung des neuronspezifischen Markers NeuN erfolgte mittels Immunhistochemie (IHC) die Detektion der hippokampalen Pyramidenzellen sowie der Körnerzellen des Gyrus dentatus.

Für die Erfassung der neuronalen Zelldichten wurden die gefärbten Zellkörper mikroskopisch untersucht (BX51 Mikroskop, Olympus, Japan). Die semi-quantitative Nervenzelldichtemessung erfolgte über eine computerisierte Bildauswertung (ColorView II CCD camera, AnalySIS imaging software, Stuttgart) bei der NeuN-immunreaktive Zellkörper manuell am Computerbildschirm ausgezählt wurden. Die separaten Zellzählungen innerhalb der hippokampalen Sektoren CA1, CA2, CA3 und CA4 wurden bei 200-facher Vergrößerung vorgenommen. Hierfür wurden jeweils vier zufällig ausgewählte Bildausschnitte analysiert. Für die getrennt vorgenommenen Auszählungen der Körnerzellen in der internen und externen Lippe des Gyrus dentatus wurden bei 400-facher Vergrößerung zehn zufällig ausgewählte Bildausschnitte untersucht. Abschließend wurden für die verschiedenen Abschnitte des Cornu ammonis und des Gyrus dentatus durchschnittliche neuronale Zelldichten (Neurone/mm<sup>2</sup>) berechnet. Eine ausführliche und detaillierte Darstellung des Präparationsprozesses und der Nervenzelldichtemessung findet sich in der Arbeit von Blümcke et al. (2007).

Basierend auf den vorgenommenen Zellzählungen erfolgte eine Klassifikation der Temporallappensklerose gemäß der Erkenntnisse einer multizentrischen Studie (Blümcke, 2007; Blümcke et al., 2007), die mittels Clusteranalyse vier unterschiedliche Zellausfallmuster identifizieren konnte (siehe **Abschnitt 2.2.3**).

Die neuropathologische Untersuchung wurde in Unkenntnis der prä- und postoperativen neuropsychologischen Daten vorgenommen.

Als Norm- bzw. Kontrollkollektiv dienten die hippokampalen Nervenzelldichten von acht Autopsiepatienten (durchschnittliches Alter: 49.0 ± 6.8 Jahre) ohne neurologische Krankengeschichte (vgl. Blümcke et al., 2007).

## **4.7 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programmpaket IBM SPSS Statistics 19.0.0.1 durchgeführt.

Als Maße der zentralen Tendenz wurden Mittelwerte (M), als Maße der Dispersion Standardabweichungen (SD) berechnet. Bei Häufigkeitsangaben wurden zusätzlich Prozentwerte – zur besseren Übersicht und Lesbarkeit ohne Dezimalstellen – aufgeführt. Aufgrund von Rundung kann es daher vorkommen, dass die Summe der Einzelwerte nicht exakt 100% ergibt.

Häufigkeitsverteilungen wurden mit  $\chi^2$ -Tests untersucht. Metrische Daten wurden mit t-Tests für unabhängige bzw. abhängige Stichproben analysiert. Bei mehreren, interkorrelierten abhängigen Variablen wurden multivariate Varianzanalysen berechnet. Prä- zu postoperative Veränderungen der Gedächtnisleistungen wurden mit multivariaten Varianzanalysen mit Messwiederholung untersucht.

Korrelative Beziehungen wurden mittels Produkt-Moment-Korrelationen geprüft. Zum Vergleich von Korrelationskoeffizienten wurde der Fisher-z-Test verwendet.

Die Bestimmung von Faktoren erfolgte über Hauptkomponentenanalysen. Für die Extraktion von Faktoren wurde das Kaiser-Guttman-Kriterium herangezogen. Bei mehr als einem extrahierten Faktor wurde auf die Varimaxrotation zurückgegriffen.

Zur Identifikation von Determinanten der hippokampalen Nervenzellausfälle und der Gedächtnisleistungen wurden schrittweise multiple lineare Regressionsanalysen eingesetzt.

Das Signifikanzniveau wurde auf 0.05 festgelegt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 *Präoperative deklarative Gedächtnisleistungen*

Nach der altersabhängigen Standardisierung der Gedächtnismaße anhand einer Konormierung wird deutlich, dass bezogen auf die Gesamtstichprobe die größten präoperativen Defizite im Bereich der figuralen Lernleistung lagen. Hier schnitten 25% der Patienten unterdurchschnittlich (SW 89-80) und weitere 51% weit unterdurchschnittlich (SW < 80) ab. Die Rekognition verbaler Gedächtnisinhalte nach 30-minütigem Retentionsintervall erschien hingegen am wenigsten beeinträchtigt, indem 50% der Patienten eine mindestens durchschnittliche Leistung erbrachten. **Tabelle 9** zeigt die kategorielle Beurteilung der präoperativen Gedächtnisleistungen sowohl für die Gesamtgruppe als auch getrennt für Patienten mit links- und rechtstemporaler Pathologie.

Die im Verlauf linksseitig operierten Patienten wiesen präoperativ primär Defizite im Verbalgedächtnis auf. In dieser Subgruppe war der am deutlichsten betroffene Gedächtnisparameter der freie verzögerte Abruf verbaler Inhalte. So zeigten 21% der Patienten eine unterdurchschnittliche und weitere 49% eine weit unterdurchschnittliche Abrufleistung.

Der Leistungstiefpunkt der Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie lag hingegen im bildhaften Gedächtnis und hier insbesondere im Bereich der Lernleistung mit 29% unterdurchschnittlichen und zusätzlichen 61% weit unterdurchschnittlichen Ergebnissen.

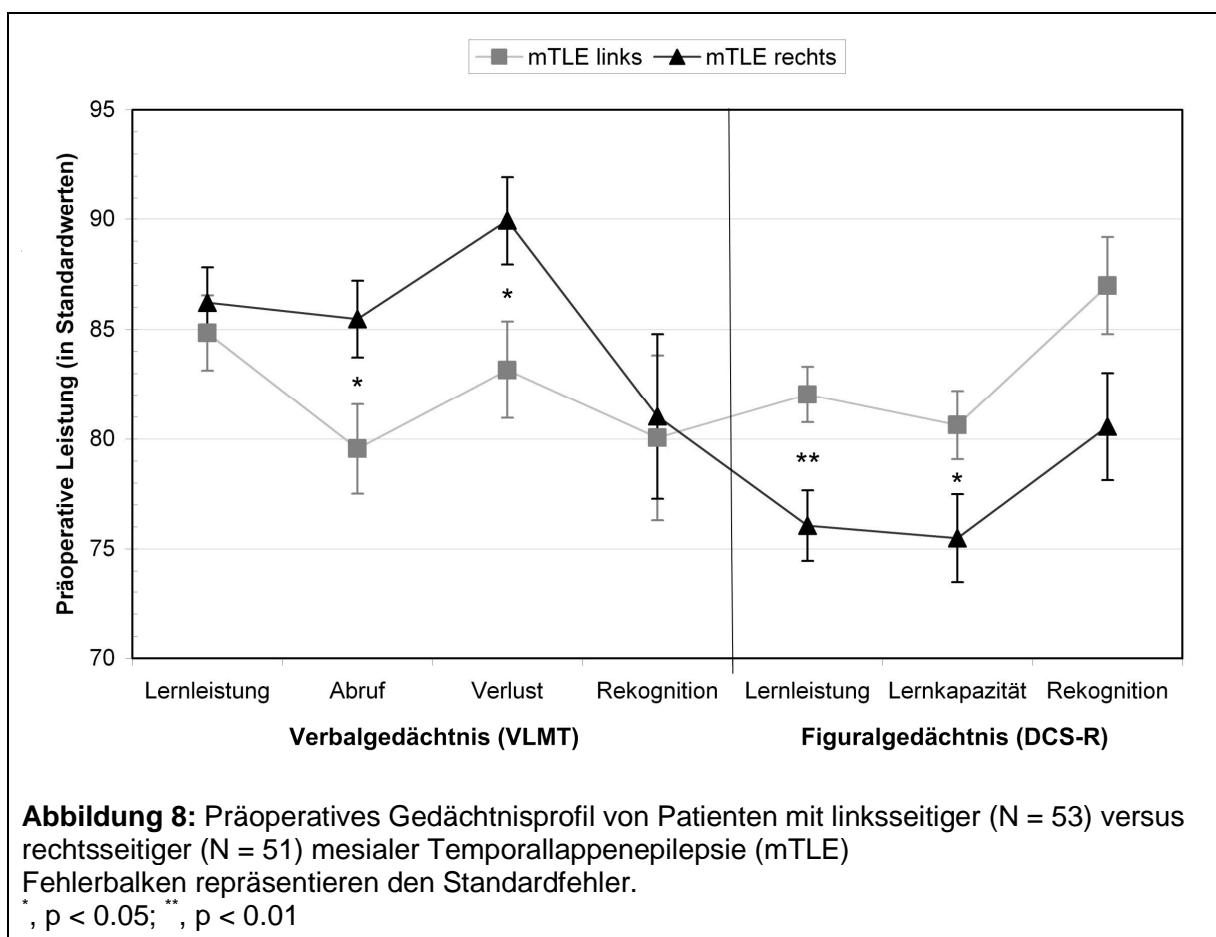
**Tabelle 9:** Präoperative kategorielle Gedächtnisleistungen

	Gesamtstich- probe (N = 104)	mTLE links (N = 53)	mTLE rechts (N = 51)	Signifikanz
Verbalgedächtnis (VLMT)				
Lernleistung				
mind. durchschnittlich	43 (41%)	22 (42%)	21 (41%)	$\chi^2 = 0.42$ p = 0.810
unterdurchschnittlich	29 (28%)	16 (30%)	13 (25%)	
weit unterdurchschnittlich	32 (31%)	15 (28%)	17 (33%)	
freier Abruf				
mind. durchschnittlich	40 (38%)	16 (30%)	24 (47%)	$\chi^2 = 5.33$ p = 0.070
unterdurchschnittlich	24 (23%)	11 (21%)	13 (25%)	
weit unterdurchschnittlich	40 (38%)	26 (49%)	14 (27%)	
Verlust				
mind. durchschnittlich	42 (40%)	17 (32%)	25 (49%)	$\chi^2 = 3.24$ p = 0.198
unterdurchschnittlich	34 (33%)	19 (36%)	15 (29%)	
weit unterdurchschnittlich	28 (27%)	17 (32%)	11 (22%)	
Rekognition				
mind. durchschnittlich	52 (50%)	28 (53%)	24 (47%)	$\chi^2 = 9.71$ <b>p = 0.008</b>
unterdurchschnittlich	17 (16%)	3 (6%)	14 (27%)	
weit unterdurchschnittlich	35 (34%)	22 (42%)	13 (25%)	
Figuralgedächtnis (DCS-R)				
Lernleistung				
mind. durchschnittlich	15 (14%)	10 (19%)	5 (10%)	$\chi^2 = 4.16$ p = 0.125
unterdurchschnittlich	36 (35%)	21 (40%)	15 (29%)	
weit unterdurchschnittlich	53 (51%)	22 (42%)	31 (61%)	
Lernkapazität				
mind. durchschnittlich	26 (25%)	10 (19%)	11 (22%)	$\chi^2 = 4.79$ p = 0.091
unterdurchschnittlich	17 (16%)	21 (40%)	5 (10%)	
weit unterdurchschnittlich	61 (59%)	22 (42%)	35 (69%)	
Rekognition				
mind. durchschnittlich	45 (43%)	26 (49%)	19 (37%)	$\chi^2 = 3.97$ p = 0.137
unterdurchschnittlich	22 (21%)	13 (25%)	9 (18%)	
weit unterdurchschnittlich	37 (36%)	14 (26%)	23 (45%)	

mind., mindestens; mind. durchschnittlich: Standardwert (SW)  $\geq 90$ ; unterdurchschnittlich: SW 89-80; weit unterdurchschnittlich: SW  $< 80$ ; VLMT, verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; DCS-R, Diagnosticum für Cerebralschädigung – revidierte Fassung

Die deskriptiv berichteten Defizitschwerpunkte von Patienten mit links- versus rechtsseitiger mesialer Temporallappenepilepsie ließen sich inferenzstatistisch absichern. Während sich auf kategorieller Ebene anhand der Kontingenztafeln (siehe

**Tabelle 9)** ausschließlich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der verbalen Rekognitionsleistung ergab ( $\chi^2 = 9.71$ ,  $p = 0.008$ ), bestätigte sich auf metrischer Ebene (**Abbildung 8**) unter Verwendung einer multivariaten Varianzanalyse ein differenzieller Effekt der Lateralisation auf materialspezifische Gedächtnisleistungen ( $F = 3.27$ ,  $p = 0.004$ ). Im Gegensatz zu Patienten mit rechtstemporaler Epilepsie zeigten Patienten mit linksseitiger Pathologie eine signifikant schlechtere Abruf- und Behaltensleistung für verbales Gedächtnismaterial (freier Abruf:  $F = 4.82$ ,  $p = 0.030$ ; Behaltensleistung:  $F = 5.19$ ,  $p = 0.025$ ). Patienten mit rechtseitiger Temporallappenepilepsie hingegen schnitten hinsichtlich der figuralen Lernleistung und -kapazität signifikant schlechter ab als Patienten mit linkstemporaler Epilepsie (Lernleistung:  $F = 8.63$ ,  $p = 0.004$ ; Lernkapazität:  $F = 4.15$ ,  $p = 0.044$ ).



Wie aus **Tabelle 10** hervorgeht, waren die präoperativen Gedächtnisparameter untereinander korreliert. Innerhalb des DCS-R erschienen Lernleistung und -kapazität redundant ( $r = 0.94$ ;  $p < 0.001$ ). Bei Betrachtung verbaler und figuraler Gedächtnisparameter fällt auf, dass insbesondere die verbale Lernleistung Korrelationen zu figuralen Gedächtnisleistungen aufwies ( $r = 0.34$ - $0.44$ ,  $p < 0.01$ - $0.001$ ).

Die Hauptkomponentenanalyse ergab zwei zu extrahierende Faktoren, die insgesamt 73% der beobachteten Varianz erklärten. Wie aus der Komponentenmatrix nach Varimaxrotation ersichtlich wird (**Tabelle 11**), bildet der erste Faktor, der 49% der Varianz aufklärt, die mnestiche Leistung für figurales Gedächtnismaterial ab, während der zweite Faktor die verbale Gedächtnisleistung widerspiegelt und 24% der Varianz erklärt. Die rotierte Komponentenmatrix bestätigt damit eine materialspezifische bzw. testspezifische Aufteilung der Gedächtnisparameter.

**Tabelle 10:** Interkorrelationen zwischen den präoperativen Gedächtnisparametern (N = 104)

		VLMT				DCS-R		
		Lernleistung	freier Abruf	Verlust	Rekognition	Lernleistung	Lernkapazität	Rekognition
VLMT	Lernleistung		<b>0.73<sup>***</sup></b>	-0.09	<b>0.60<sup>***</sup></b>	<b>0.44<sup>**</sup></b>	<b>0.44<sup>***</sup></b>	<b>0.34<sup>**</sup></b>
	freier Abruf	<b>0.73<sup>***</sup></b>		<b>-0.66<sup>***</sup></b>	<b>0.56<sup>***</sup></b>	<b>0.29<sup>**</sup></b>	<b>0.30<sup>**</sup></b>	<b>0.23<sup>*</sup></b>
	Verlust	-0.09	<b>-0.66<sup>***</sup></b>		-0.19	-0.01	-0.01	-0.00
	Rekognition	<b>0.60<sup>***</sup></b>	<b>0.56<sup>***</sup></b>	-0.19		<b>0.29<sup>**</sup></b>	<b>0.31<sup>**</sup></b>	<b>0.23<sup>*</sup></b>
DCS-R	Lernleistung	<b>0.44<sup>***</sup></b>	<b>0.29<sup>**</sup></b>	-0.01	<b>0.29<sup>**</sup></b>		<b>0.94<sup>***</sup></b>	<b>0.66<sup>***</sup></b>
	Lernkapazität	<b>0.44<sup>***</sup></b>	<b>0.30<sup>**</sup></b>	-0.01	<b>0.31<sup>**</sup></b>	<b>0.94<sup>***</sup></b>		<b>0.65<sup>***</sup></b>
	Rekognition	<b>0.34<sup>**</sup></b>	<b>0.23<sup>*</sup></b>	-0.00	<b>0.23<sup>*</sup></b>	<b>0.66<sup>***</sup></b>	<b>0.65<sup>***</sup></b>	

<sup>\*</sup>,  $p < 0.05$ ; <sup>\*\*</sup>,  $p < 0.01$ ; <sup>\*\*\*</sup>,  $p < 0.001$  VLMT, verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; DCS-R, Diagnosticum für Cerebralschädigung – revidierte Fassung



Tabelle 11: Rotierte Komponentenmatrix

		<b>Faktor 1</b>	<b>Faktor 2</b>
		<i>Figuralgedächtnis</i>	<i>Verbalgedächtnis</i>
<b>VLMT</b>	<b>Lernleistung</b>	0.46	<b>0.67</b>
	<b>freier Abruf</b>	0.17	<b>0.95</b>
	<b>Verlust</b>	0.21	<b>-0.73</b>
	<b>Rekognition</b>	0.30	<b>0.67</b>
<b>DCS-R</b>	<b>Lernleistung</b>	<b>0.93</b>	0.13
	<b>Lernkapazität</b>	<b>0.93</b>	0.14
	<b>Rekognition</b>	<b>0.81</b>	0.08

VLMT, verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; DCS-R, Diagnosticum für Cerebralschädigung – revidierte Fassung

### 5.1.1 Determinanten der präoperativen Gedächtnisleistung

Zur Bestimmung von Faktoren, die jenseits der hippokampalen Zelldichten einen Einfluss auf die erfassten Gedächtnisparameter ausüben, wurden schrittweise Regressionsanalysen durchgeführt, die in Anbetracht des komplexen ätiologischen Modells kognitiver Störungen bei Epilepsie sowohl demographische als auch klinische Variablen berücksichtigten (siehe Legende der **Tabelle 12**). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 12** aufgeführt.

Eine schlechtere verbale Lern- und Abrufleistung war demnach assoziiert mit einem höheren chronologischen Alter ( $t = -3.16$ ,  $p = 0.002$  bzw.  $t = -2.44$ ,  $p = 0.016$ ) und einer antiepileptischen Behandlung mit Carbamazepin (CBZ;  $t = -2.61$ ,  $p = 0.011$  bzw.  $t = -2.86$ ,  $p = 0.005$ ). Ferner zeigte sich im Falle eines sekundär generalisierten Anfallstypus eine niedrigere verbale Lernleistung ( $t = -2.21$ ,  $p = 0.030$ ). Für den freien Abruf war hingegen die Seite der Pathologie entscheidend ( $t = -2.32$ ,  $p = 0.022$ ). Hier schnitten Patienten mit linkstemporomesialer Läsion schlechter ab als Patienten mit rechtstemporaler Pathologie. Letzteres galt auch für die Behaltensleistung (Verlust;  $t = 3.13$ ,  $p = 0.002$ ), die darüber hinaus unter einer Behandlung mit Levetiracetam (LEV) besser ausfiel ( $t = -2.15$ ,  $p = 0.034$ ). Für die Rekognition verbaler Gedächtnisinhalte konnten keine relevanten Einflussfaktoren identifiziert werden.

Für die drei Parameter des Figuralgedächtnisses zeigte sich übereinstimmend, dass eine schlechtere Leistung jeweils mit einer rechtstemporalen Pathologie assoziiert war (Lernleistung:  $t = -2.71$ ,  $p = 0.008$ ; Lernkapazität:  $t = -2.44$ ,  $p = 0.016$ ; Rekognition:  $t = -2.32$ ;  $p = 0.023$ ). Mit höherem Bildungsgrad war hingegen eine bessere figurale Lern- und Rekognitionsleistung zu verzeichnen ( $t = 3.15$ ,  $p = 0.002$  bzw.  $t = 2.50$ ,  $p = 0.014$ ). Die Behandlung mit Oxcarbazepin (OXC;  $t = 2.24$ ,  $p = 0.027$  bzw.  $t = 3.11$ ,  $p = 0.002$ ) und ein niedrigeres chronologisches Alter ( $t = -3.53$ ,  $p = 0.001$  bzw.  $t = -2.03$ ,  $p = 0.045$ ) hatten einen positiven Effekt auf die figurale Lernleistung und -kapazität. Mit längerer Dauer der Epilepsie schnitten Patienten hinsichtlich der figuralen Lernkapazität und Rekognitionsleistung schlechter ab

( $t = -2.61$ ,  $p = 0.010$  bzw.  $t = -2.76$ ,  $p = 0.007$ ). Männliche Patienten zeigten eine bessere Rekognitionsleistung als weibliche ( $t = -2.53$ ,  $p = 0.013$ ).

Die aufgestellten Regressionsgleichungen klärten je nach Gedächtnisparameter 12-25% der beobachteten Leistungsvarianz auf.

**Tabelle 12:** Ergebnisse schrittweiser Regressionsanalysen zur Identifikation von Einflussvariablen (ohne Berücksichtigung hippokampaler Zelldichten) auf die präoperative Gedächtnisleistungen (Rohwerte) von Patienten mit temporomesialer Epilepsie (N = 104)

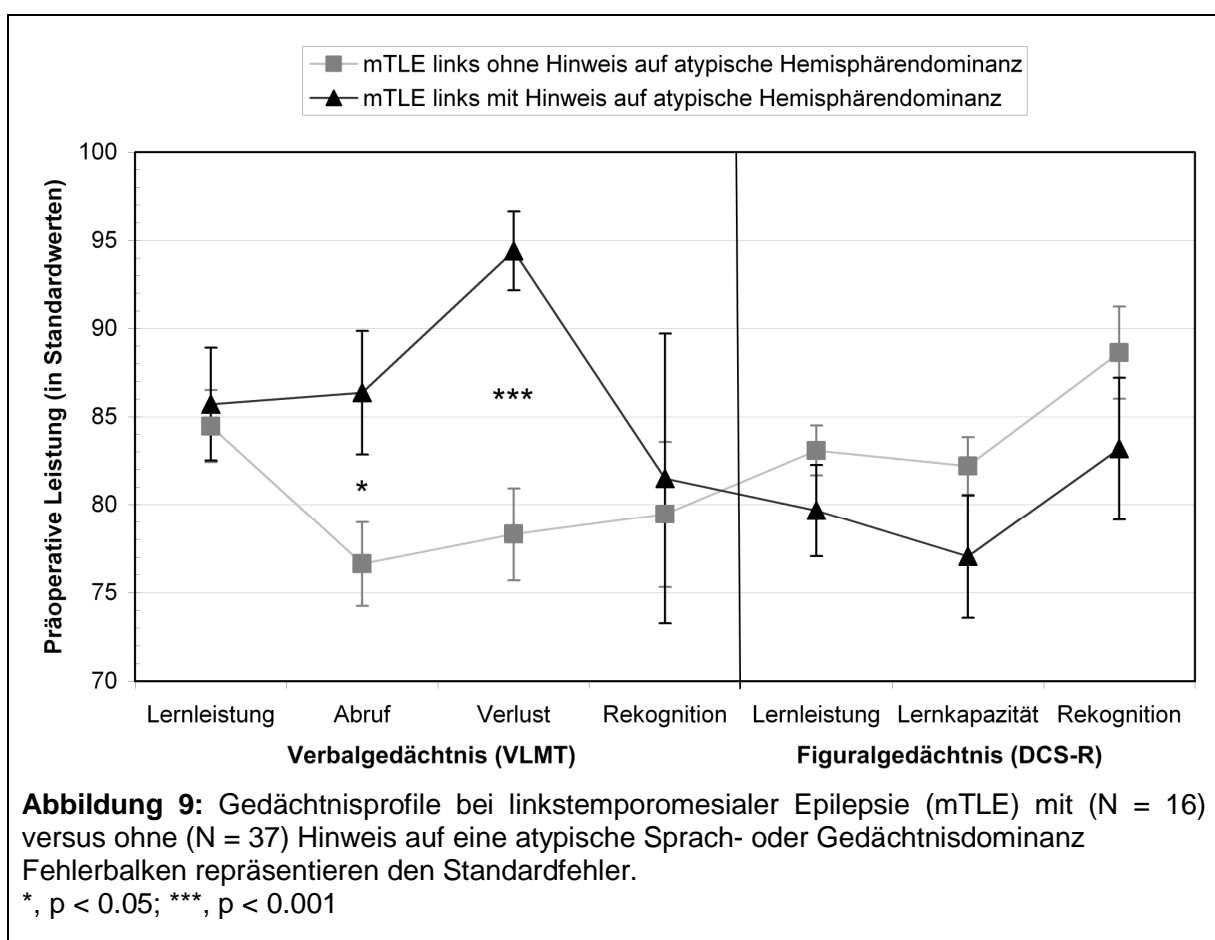
Gedächtnisleistungen (Konwerte) von Patienten mit temporomesialer Epilepsie (N = 104)						
Regressand	Aufgenommene Regressoren	Gesamtmodell				
		Beta	t	R <sup>2</sup>	F	
<b>Verbalgedächtnis (VLMT)</b>						
<b>Lernleistung</b>	1. chronologisches Alter	-0.29	↓	-3.16**	0.18	7.27***
	2. Behandlung mit CBZ	-0.24	↓	-2.61*		
	3. sek. generalisierte Anfälle	-0.20	↓	-2.21*		
<b>freier Abruf</b>	1. Seite der Pathologie (links)	-0.21	↓	-2.32*	0.18	7.49***
	2. Behandlung mit CBZ	-0.26	↓	-2.86**		
	3. chronologisches Alter	-0.22	↓	-2.44*		
<b>Verlust</b>	1. Seite der Pathologie (links)	0.29	↑	3.13**	0.12	6.63**
	2. Behandlung mit LEV	-0.20	↓	-2.15*		
<b>Rekognition</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Figuralgedächtnis (DCS-R)</b>						
<b>Lernleistung</b>	1. Bildung (≥ 10 Jahre)	0.28	↑	3.15**	0.25	8.21***
	2. chronologisches Alter	-0.31	↓	-3.53**		
	3. Seite der Pathologie (rechts)	-0.24	↓	-2.71**		
	4. Behandlung mit OXC	0.20	↑	2.24*		
<b>Lernkapazität</b>	1. Dauer der Epilepsie	-0.28	↓	-2.61*	0.25	8.08***
	2. Behandlung mit OXC	0.27	↑	3.11**		
	3. Seite der Pathologie (rechts)	-0.22	↓	-2.44*		
	4. chronologisches Alter	-0.22	↓	-2.03*		
<b>Rekognition</b>	1. Bildung (≥ 10 Jahre)	0.23	↑	2.50*	0.22	6.83***
	2. Geschlecht (weiblich)	-0.23	↓	-2.53*		
	3. Dauer der Epilepsie	-0.25	↓	-2.76**		
	4. Seite der Pathologie (rechts)	-0.21	↓	-2.32*		

↑, positive Beziehung; ↓, inverse Beziehung; \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$

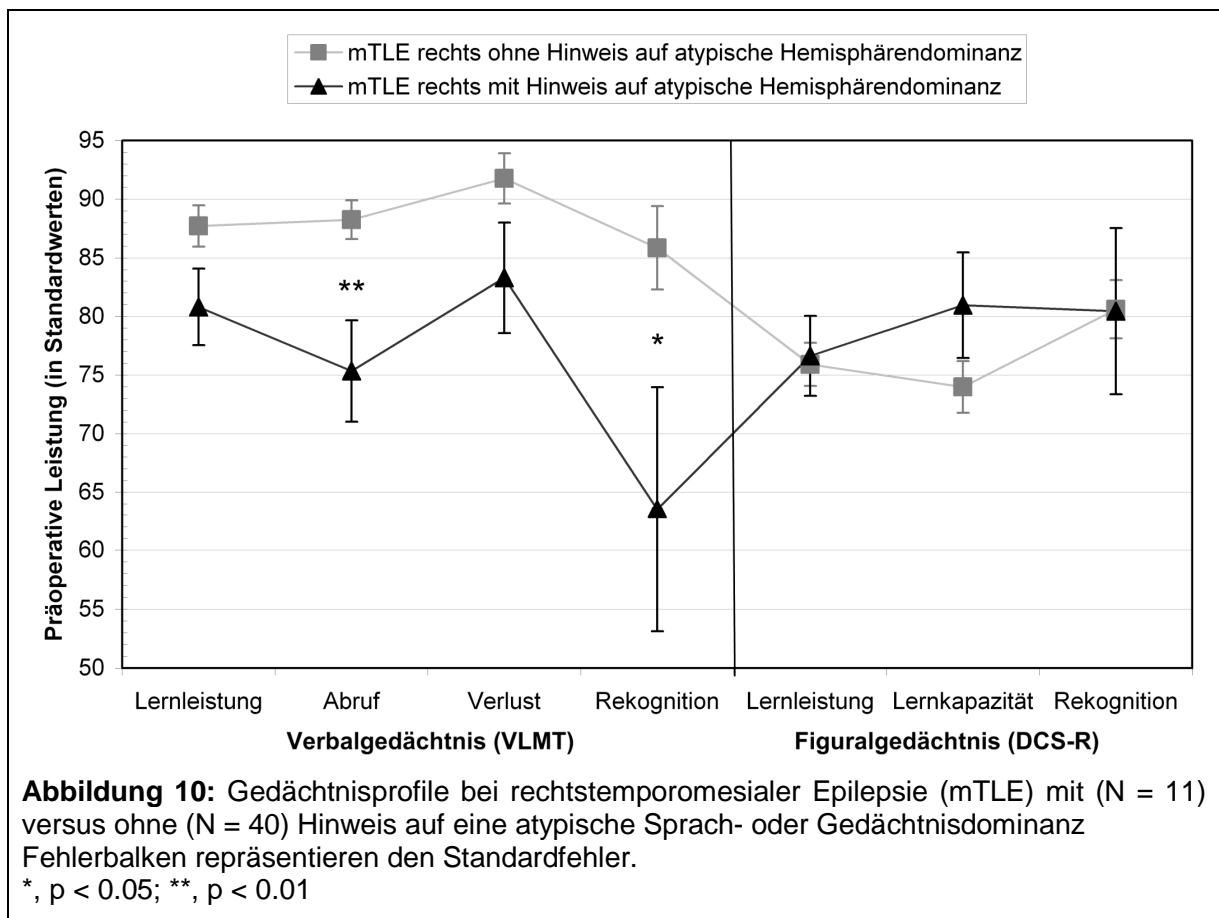
Berücksichtigte Variablen: chronologisches Alter, Geschlecht, Bildung, Seite der Pathologie, extratemporale MRT-Auffälligkeiten, bitemporale MRT-Auffälligkeiten, Beginn und Dauer der Epilepsie, einfach-fokale, komplex-fokale, sekundär generalisierte Anfälle, extratemporale EEG-Auffälligkeiten, bitemporale EEG-Auffälligkeiten, Anzahl AEDs, Anzahl ZNS-relevanter Medikamente, Behandlung mit CBZ, CLB, CZP, DZP, GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, PHB, PHT, PRM, STM, TPM, TGB, VPA, einem Antidepressivum oder einem Neuroleptikum, psychiatrische Vorgeschichte, Hinweis auf depressive Symptomatik.

In den **Abbildungen 9** und **10** werden – getrennt nach der Seite der epileptogenen Läsion – die Gedächtnisprofile der Patienten mit und ohne Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz gegenübergestellt.

Bei linkstemporomesialer Epilepsie ist eine atypische Hemisphärendominanz für Sprach- oder Gedächtnisprozesse mit einer signifikant besseren verbalen Abruf- ( $F = 5.18$ ,  $p = 0.027$ ) und Behaltensleistung ( $F = 14.33$ ,  $p < 0.001$ ) assoziiert (**Abbildung 9**).



Eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz bei Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie geht hingegen mit einer signifikant schlechteren verbalen Abruf- ( $F = 11.24$ ,  $p = 0.002$ ) und Rekognitionsleistung ( $F = 6.65$ ,  $p = 0.013$ ) einher (**Abbildung 10**).



## **5.2 Neuropathologische Ergebnisse**

Die Ergebnisse der neuropathologischen Untersuchung sind in **Tabelle 13** aufgeführt. Die histologische Untersuchung der Resektate verwies in 93 der insgesamt 104 Fälle (89%) auf das Vorliegen einer Ammonshornsklerose (AHS). Die zweithäufigste Histologie bildeten Tumoren mit sechs Fällen (6%), vier davon Gangliogliome (WHO Grad I), ein Astrozytom (WHO Grad I) und ein Epidermoid. Eine Dysplasie wurde bei drei Untersuchungen (3%) identifiziert. Eine vaskuläre Malformation in Form eines Kavernoms fand sich bei einem Patienten (1%). In einem weiteren Fall (1%) lautete der histologische Befund reaktive Astroglie. Hierbei handelte es sich um einen der drei (präoperativ) MRT-negativen Patienten. Die histologische Untersuchung der zwei weiteren aläsionellen Patienten brachte eine Ammonshornsklerose vom Wyler Grad I und eine Heterotopie zu Tage.

Entsprechend der Wylerklassifikation ergab die Bewertung der hippocampalen Nervenzellausfälle bei Ammonshornsklerose (N = 93) in jeweils 40% der Fälle einen Wyler Grad III bzw. IV. In drei Fällen (3%) entsprach das Ausfallmuster einem Wyler Grad II, in einem Fall (1%) einem Wyler Grad I. Bei 15 Präparaten (15%) war eine Klassifikation nach Wyler nicht möglich.

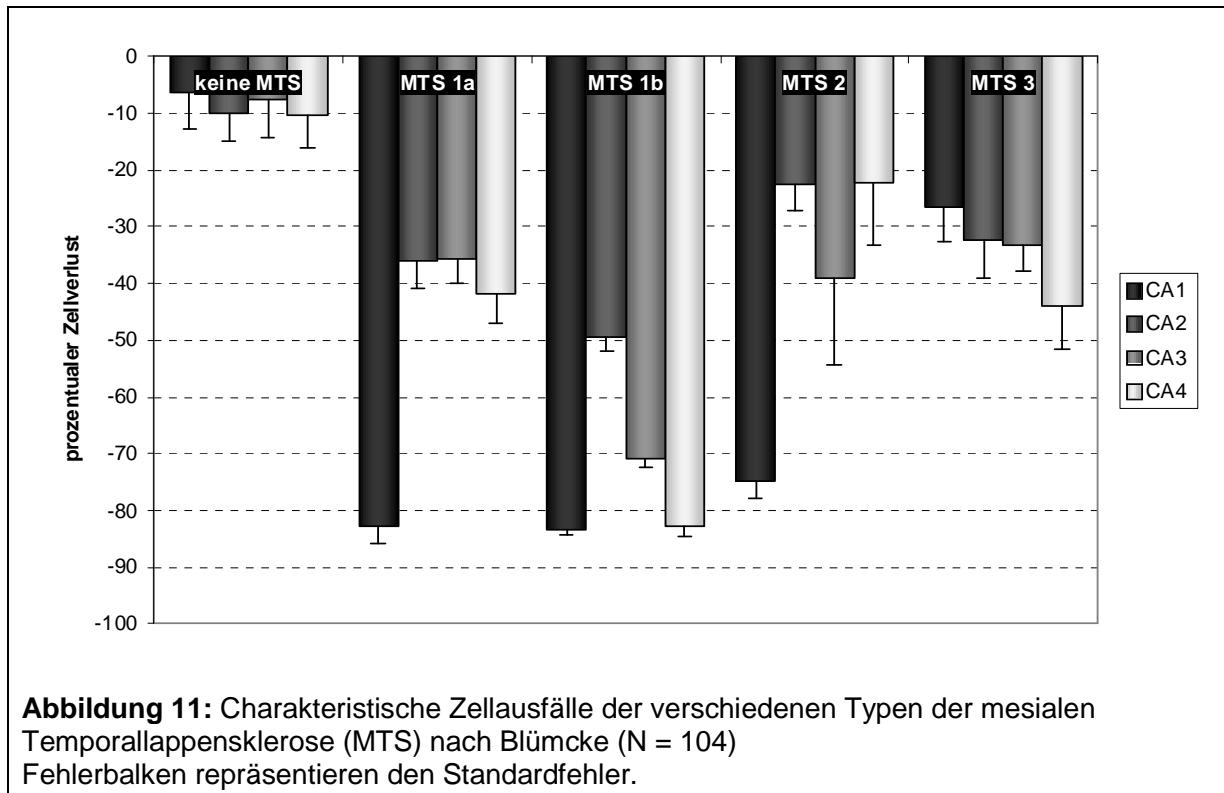
Die Klassifizierung der hippocampalen Nervenzellausfälle nach Blümcke (Blümcke, 2007; Blümcke et al., 2007) konnte hingegen für alle 104 Resektate vorgenommen werden, also auch dann, wenn der primäre neuropathologische Befund keine Hippocampusklerose war. So wurde bei vier Patienten mit Tumor eine (koexistente) mesiale Temporallappensklerose (MTS) identifiziert. Andererseits wurde ein Präparat, das einen subtotalen Ausfall der Nervenzellen in der CA1-Region bei gleichzeitig nur geringgradigem Ausfall der Pyramidalzellen der CA2-, CA3- und CA4-Region aufwies und zuvor im Rahmen der klinischen neuropathologischen Untersuchung als unklassifizierbare AHS eingestuft worden war, nicht als MTS klassifiziert. Insgesamt wiesen somit 96 der Resektate (92%) eine MTS auf. Die bei weiten häufigste Subform der MTS war der MTS Typ 1b, der bei 72 Patienten (69%) gefunden wurde. Eine Zuordnung zum MTS Typ 1a erfolgte in zehn Fällen (10%), eine Zuordnung zum Typ 3 in acht Fällen (8%). Mit sechs Fällen (6%) war der MTS Typ 2 der am

seltensten vertretene Untertyp. Die charakteristischen Ausfallmuster der MTS Subtypen sind in **Abbildung 11** dargestellt.

**Tabelle 13:** Neuropathologische Ergebnisse

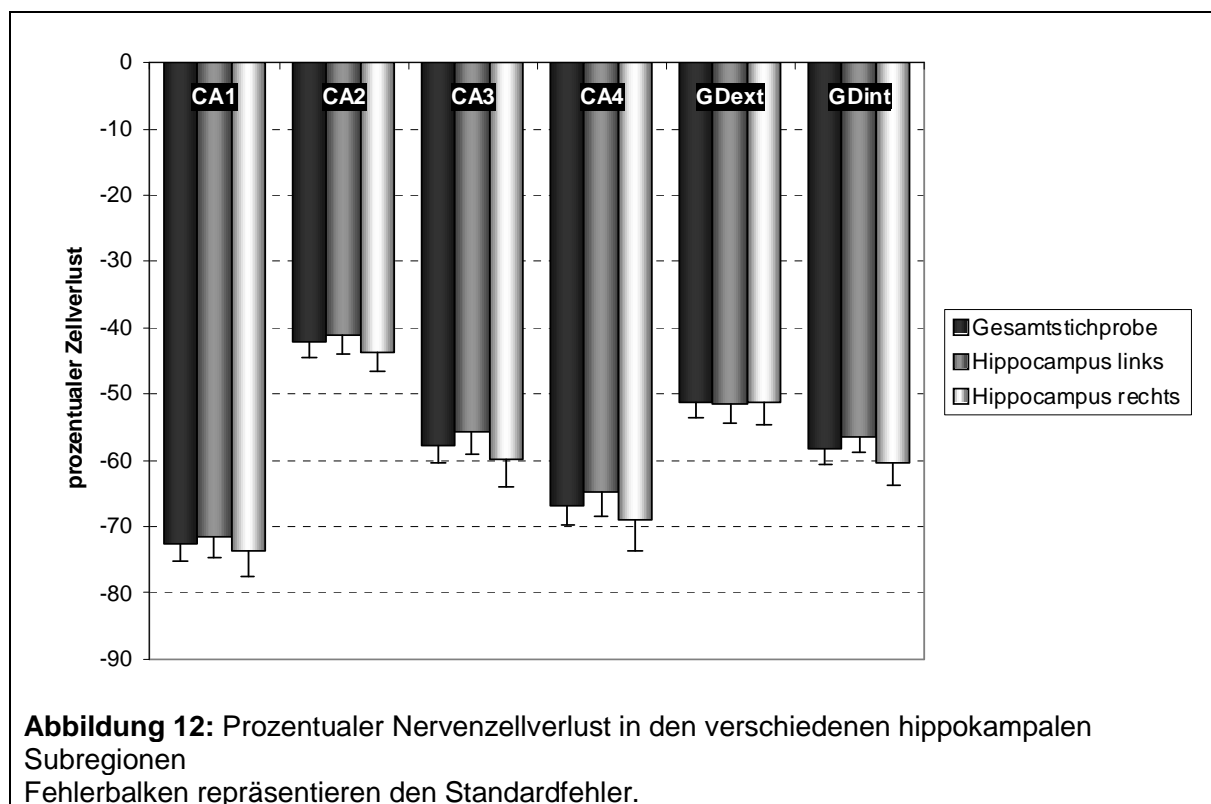
	Gesamtstichprobe (N = 104)	linkstemporale OP (N = 53)	rechtstemporale OP (N = 51)	Signifikanz
<b>Histologie</b>				
AHS	93 (89%)	47 (89%)	46 (90%)	$\chi^2 = 2.97$ p = 0.562
Tumor	6 (6%)	2 (4%)	4 (8%)	
Dysplasie	3 (3%)	2 (4%)	1 (2%)	
Kavernom	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	
Gliose	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	
<b>AHS Klassifikation nach Wyler</b>				
Grad I	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	$\chi^2 = 2.26$ p = 0.813
Grad II	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	
Grad III	37 (36%)	17 (32%)	20 (39%)	
Grad IV	37 (36%)	19 (36%)	18 (35%)	
nicht klassifizierbar	15 (14%)	9 (17%)	6 (12%)	
keine AHS	11 (11%)	6 (11%)	5 (10%)	
<b>MTS Klassifikation nach Blümcke</b>				
MTS Typ 1a	10 (10%)	5 (9%)	5 (10%)	$\chi^2 = 9.02$ p = 0.061
MTS Typ 1b	72 (69%)	37 (70%)	35 (69%)	
MTS Typ 2	6 (6%)	3 (6%)	3 (6%)	
MTS Typ 3	8 (8%)	1 (2%)	7 (14%)	
keine MTS	8 (8%)	7 (13%)	1 (2%)	
<b>Hippokampale Zelldichten</b> [Neuronen/mm <sup>2</sup> ]				
<b>CA1</b>				
M (SD)	91.2 (87.5)	94.6 (96.8)	87.7 (77.5)	F = 0.16 p = 0.690
Range	0-416	0-416	8-328	
<b>CA2</b>				
M (SD)	231.9 (86.4)	237.0 (90.0)	226.5 (83.1)	F = 0.38 p = 0.539
Range	0-424	0-424	16-392	
<b>CA3</b>				
M (SD)	129.4 (80.5)	135.5 (90.3)	123.1 (69.2)	F = 0.61 p = 0.438
Range	0-408	0-408	29-292	
<b>CA4</b>				
M (SD)	77.7 (69.2)	82.6 (78.2)	72.6 (58.8)	F = 0.54 p = 0.463
Range	0-252	0-252	8-220	
<b>GD int</b>				
M (SD)	1408.3 (727.0)	1470.2 (850.0)	1343.9 (573.7)	F = 0.78 p = 0.379
Range	250-3420	250-3420	660-3140	
<b>GD ext</b>				
M (SD)	1628.8 (755.9)	1621.9 (843.9)	1635.9 (660.4)	F = 0.01 p = 0.925
Range	170-4000	170-4000	590-3360	

AHS, Ammonshornsklerose; MTS, mesiotemporale Sklerose; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, internus; ext, externus



Über alle Patienten hinweg zeigte sich der massivste prozentuale Zellausfall im CA1-Sektor (**Abbildung 12**). Gemessen an den Autopsiekontrollen fand sich hier ein durchschnittlicher Nervenzellverlust von 72%. Die am zweitstärksten betroffene Region war CA4 mit einem mittleren Zellverlust von 67%, gefolgt von der internen Lippe des Gyrus dentatus mit 58%, dann CA3 mit 58% und die externe Lippe des Gyrus dentatus mit 51%. Mit einem prozentualen Zellausfall von 42% repräsentierte CA2 das hippocampale Subfeld mit den geringsten Verlusten. Das Gesamtbild der Nervenzellverluste im Cornu ammonis entspricht demnach am ehesten der klassischen Ammonshornsclerose (Wyler Grad III). Wie aus **Abbildung 12** ebenfalls hervorgeht, fand sich hinsichtlich der hippocampalen Nervenzellverluste in den verschiedenen Subregionen kein signifikanter Unterschied zwischen links- und rechtsseitig resezierten Hippocampi.





Die Nervenzelldichten der verschiedenen Sektoren des Cornu ammonis und des Gyrus dentatus sind untereinander korreliert mit Korrelationskoeffizienten von  $r = 0.48$  bis  $0.80$  (siehe **Tabelle 14**).

**Tabelle 14:** Korrelationen zwischen den Nervenzelldichten der verschiedenen hippokampalen Subfelder (N = 104)

	CA2	CA3	CA4	GD int	GD ext
CA1	0.48 ***	0.61 ***	0.58 ***	0.63 ***	0.58 ***
CA2		0.62 ***	0.59 ***	0.56 ***	0.49 ***
CA3			0.80 ***	0.60 ***	0.53 ***
CA4				0.68 ***	0.66 ***
GD int					0.80 ***

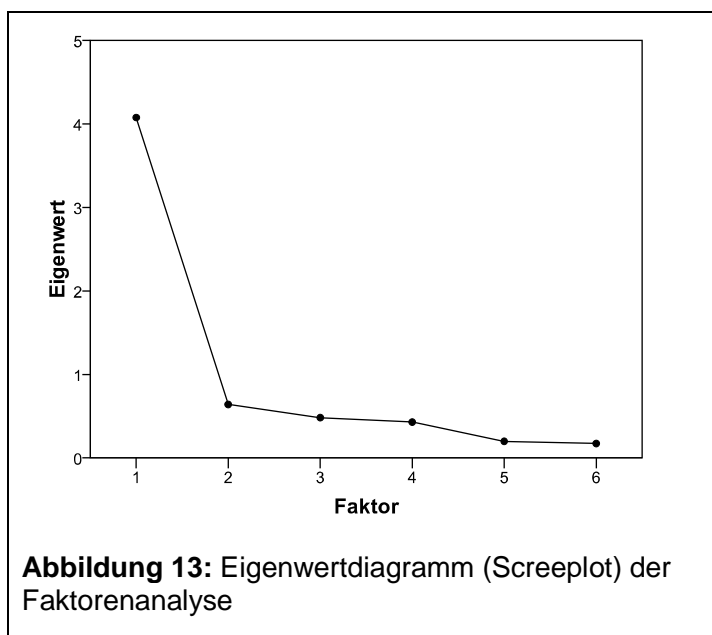
\*\*\*,  $p < 0.001$ ; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, interne Lippe; ext, externe Lippe

Zur Bestimmung von wechselseitig unabhängigen Faktoren wurde eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. Die faktorenanalytisch ermittelten Eigenwerte und die durch die verschiedenen Komponenten erklärte Varianz sind in **Tabelle 15** aufgeführt.

**Tabelle 15:** Eigenwerte und erklärte Varianz der verschiedenen Komponenten

Komponente	Eigenwert	Erklärte Varianz	Kumulierte %
1	4.08	68%	
2	0.64	11%	79%
3	0.48	8%	87%
4	0.43	7%	94%
5	0.19	3%	97%
6	0.17	3%	100%

Sowohl nach dem Kaiser-Guttman-Kriterium, das nur Faktoren zulässt, die mehr Varianz aufklären als eine einzelne Variable, d.h. Faktoren mit einem Eigenwert größer als 1, als auch nach visueller Inspektion des Eigenwertdiagramms (Screeplot; **Abbildung 13**) war die Extraktion nur eines einzelnen Faktors angezeigt.



Der extrahierte Faktor, der einen Eigenwert von 4 aufwies, klärte 68% der beobachteten Varianz der Nervenzelldichten auf. Die Faktorladungen der Ein-Faktor-Lösung sind in **Tabelle 16** aufgeführt.

**Tabelle 16:** Faktorladungen der Ein-Faktor-Lösung

Subfeld	Faktorladung
CA4	0.88
GD int	0.87
CA3	0.84
GD ext	0.83
CA1	0.78
CA2	0.75

CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus;  
int, internus; ext, externus

Zur besseren Interpretierbarkeit wurde für die nachfolgenden Analysen anstelle des Faktorwerts ein neuer Gesamtwert für die Zelldichten aller sechs Segmente (CA1-CA4; GD ext + int) berechnet (vgl. Sass et al., 1994). Hierfür wurden zunächst die Nervenzelldichten der einzelnen Segmente anhand des Kontrollkollektivs standardisiert (Standardwerte: Mittelwert: 100, Standardabweichung: 10). Im nächsten Schritt wurden die einzelnen standardisierten Zelldichten aufsummiert und das Ergebnis durch die Anzahl der einzelnen Segmente dividiert. Das Endergebnis ist somit der Gesamtmittelwert der standardisierten Zelldichten, der fortan als *hippokampale Integrität* (HCI) bezeichnet wird und mit dem zuvor berechneten Faktor der Hauptkomponentenanalyse hoch korreliert war ( $r = 0.998$ ,  $p < 0.001$ ).

### 5.2.1 Determinanten des hippocampalen Nervenzellverlusts

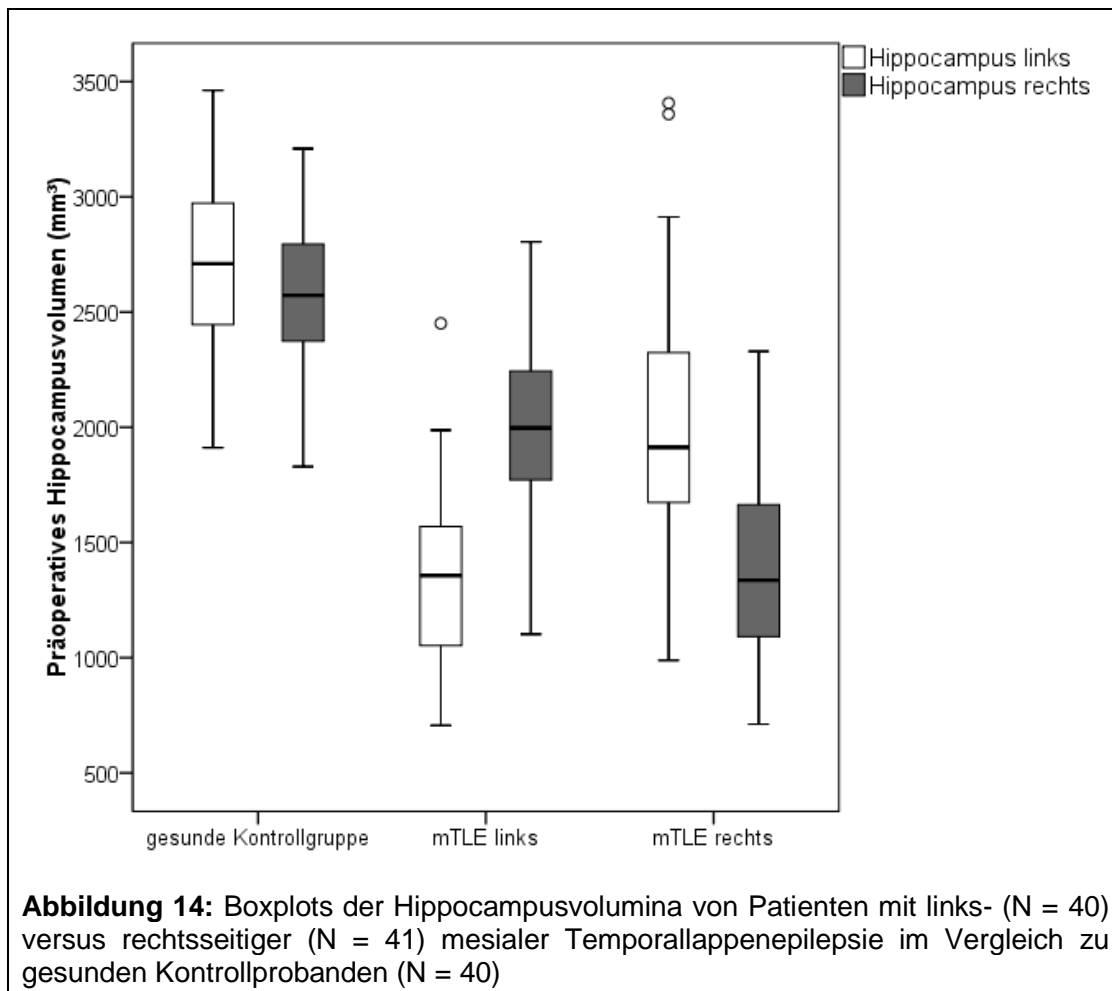
Zur Bestimmung von Determinanten des hippocampalen Nervenzellverlusts wurde eine schrittweise lineare Regressionsanalyse durchgeführt, die sowohl demographische (Alter, Geschlecht) als auch klinisch-epileptologische Variablen

(Beginn und Dauer der Erkrankung, Anfallstypen und -frequenz, epilepsieassoziierte Risikofaktoren, Medikation) berücksichtigt. Die *hippokampale Integrität* als abhängige Variable wurde im finalen Modell ( $F = 4.70$ ,  $p = 0.004$ ) erklärt durch die epilepsieassoziierten Risikofaktoren „Fieberkrämpfe“ ( $\beta = -0.20$ ,  $t = -2.09$ ,  $p = 0.039$ ) und „Meningitis/Encephalitis“ ( $\beta = -0.24$ ,  $t = -2.54$ ,  $p = 0.012$ ) sowie durch das „Geschlecht“ ( $\beta = 0.21$ ,  $t = -2.21$ ,  $p = 0.029$ ). Während demnach das Auftreten von Fieberkrämpfen oder entzündlichen Erkrankungen des Gehirns oder der Meningen in der Krankengeschichte des Patienten mit einem höheren hippocampalen Zellverlust einherging, wiesen die weiblichen Patienten eine höhere hippocampale Zelldichte auf als die männlichen. Das Regressionsmodell erklärt 12% der beobachteten Varianz.

Die *hippokampale Integrität* korrelierte nicht mit der postoperativen Anfallskontrolle ( $r = 0.10$ ,  $p = 0.338$ ). Die durchschnittliche standardisierte Gesamtzelldichte der anfallsfreien Patienten ( $N = 68$ ) betrug  $58.9 \pm 13.1$  Standardwerte, die der Patienten mit postoperativ persistierenden Anfällen ( $N = 36$ )  $61.7 \pm 15.4$  Standardwerte ( $t = 0.963$ ,  $p = 0.338$ ).

### 5.2.2 Hippokampale Nervenzelldichten und Hippocampusvolumen

Für einen Teil der Patientenstichprobe (78%) lagen zusätzlich zu den Nervenzelldichten die Volumina des rechten und linken Hippocampus vor. **Abbildung 14** zeigt die hippocampalen Volumina getrennt für Patienten mit links- und rechtsseitigem Anfallsfokus im Vergleich zu einem Kollektiv hirngesunder Probanden ( $N = 40$ ). Eine multivariate Varianzanalyse ergab, dass die ipsi- und kontralateralen Hippocampusvolumina bei Patienten mit links- und rechtstemporomesialer Epilepsie signifikant geringer ausfielen als bei der gesunden Kontrollgruppe (linkes Hippocampusvolumen:  $F = 98.04$ ,  $p < 0.001$ ; rechtes Hippocampusvolumen:  $F = 103.74$ ,  $p < 0.001$ ). Ferner zeigte sich für die Patienten, dass der im weiteren Verlauf resezierte Hippocampus ein signifikant kleineres Volumen aufwies als der kontralaterale Hippocampus ( $7473.7$  versus  $10787.9 \text{ mm}^3$ ;  $t = -8.052$ ,  $p < 0.001$ ).



**Abbildung 14:** Boxplots der Hippocampusvolumina von Patienten mit links- (N = 40) versus rechtsseitiger (N = 41) mesialer Temporallappenepilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (N = 40)

Wie **Tabelle 17** zu entnehmen ist, ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen hippocampalen Nervenzelldichten und dem ipsilateralen Hippocampusvolumen für die *hippokampale Integrität*, CA1, CA4 sowie für den Gyrus dentatus internus und externus. Die Zelldichten der Subfelder CA2 und CA3 standen in keinem statistisch signifikanten korrelativen Zusammenhang zum Hippocampusvolumen.

**Tabelle 17:** Korrelationen zwischen hippocampalen Nervenzelldichten und Hippocampusvolumen innerhalb einer Substichprobe von 81 Patienten

	HCI	CA1	CA2	CA3	CA4	GD int	GD ext
ipsilaterales Hippocampusvolumen	0.29 **	0.31 **	0.16	0.14	0.23 *	0.33 **	0.28 *
kontralaterales Hippocampusvolumen	-0.13	-0.12	-0.18	-0.15	-0.06	-0.09	-0.06

\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; HCI, *hippokampale Integrität*; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, interne Lippe; ext, externe Lippe

### 5.3 Einflüsse hippocampaler Nervenzelldichten auf präoperative deklarative Gedächtnisleistungen

Für Patienten mit linksseitiger mesialer Temporallappenepilepsie ( $N = 53$ ) ergaben sich ausschließlich signifikante positive Korrelationen zwischen verbalen Gedächtnisparametern und hippocampalen Nervenzelldichten (**Tabelle 18**). Die *hippokampale Integrität* korrelierte sowohl mit der verbalen Lernleistung ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ) als auch mit der Abrufleistung nach Retention ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ), jedoch nicht mit der Behaltens- oder Wiedererkennensleistung. Bei Betrachtung der hippocampalen Subregionen ergaben sich sowohl für die Lernleistung als auch für die Abrufleistung signifikante Korrelationskoeffizienten zwischen  $r = 0.28$ - $0.36$ , die sich in ihrer Höhe jedoch nicht signifikant voneinander unterschieden (höchster versus niedrigster Korrelationskoeffizient:  $z = -0.82$ ,  $p = 0.412$ ). Für die Lernleistung war der größte korrelative Zusammenhang mit der Zelldichte im Gyrus dentatus internus auszumachen ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.01$ ), für die Abrufleistung war es die CA1-Region ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.01$ ). Die verbale Rekognitionsleistung korrelierte ausschließlich mit den Zellzählungen in CA3 ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.05$ ). Die neuronale Zelldichte der externen Lippe des Gyrus dentatus wies hingegen keine statistische Beziehung zu den

erfassten Gedächtnismaßen auf. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Parametern des Figuralgedächtnisses und Zellzählungen des linken Hippocampus fand sich nicht.

**Tabelle 18:** Korrelationen zwischen neuronalen Zelldichten des linken Hippocampus und präoperativen Gedächtnisleistungen (Rohwerte; N = 53)

	HCI	CA1	CA2	CA3	CA4	GD int	GD ext
<b>Verbalgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	<b>0.33*</b>	<b>0.28*</b>	<b>0.33*</b>	<b>0.28*</b>	<b>0.29*</b>	<b>0.36**</b>	0.18
<i>freier Abruf</i>	<b>0.34*</b>	<b>0.36**</b>	<b>0.33*</b>	<b>0.28*</b>	<b>0.33*</b>	<b>0.30*</b>	0.17
<i>Verlust</i>	-0.07	-0.09	-0.12	-0.06	-0.12	0.03	-0.01
<i>Rekognition</i>	0.20	0.14	0.21	<b>0.28*</b>	0.22	0.14	0.04
<b>Figuralgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	0.02	0.00	0.05	-0.09	0.03	0.14	0.01
<i>Lernkapazität</i>	0.01	-0.01	0.04	-0.08	0.04	0.13	-0.03
<i>Rekognition</i>	0.08	0.09	-0.07	0.05	0.10	0.16	0.08

\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; HCI, *hippokampale Integrität*; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, interne Lippe; ext, externe Lippe

In der Reanalyse der Daten nach Ausschluss von 16 Patienten mit Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz (30%) war in der verbleibenden Substichprobe von 37 Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie ein Anstieg der Korrelationskoeffizienten zu verzeichnen (**Tabelle 19**).

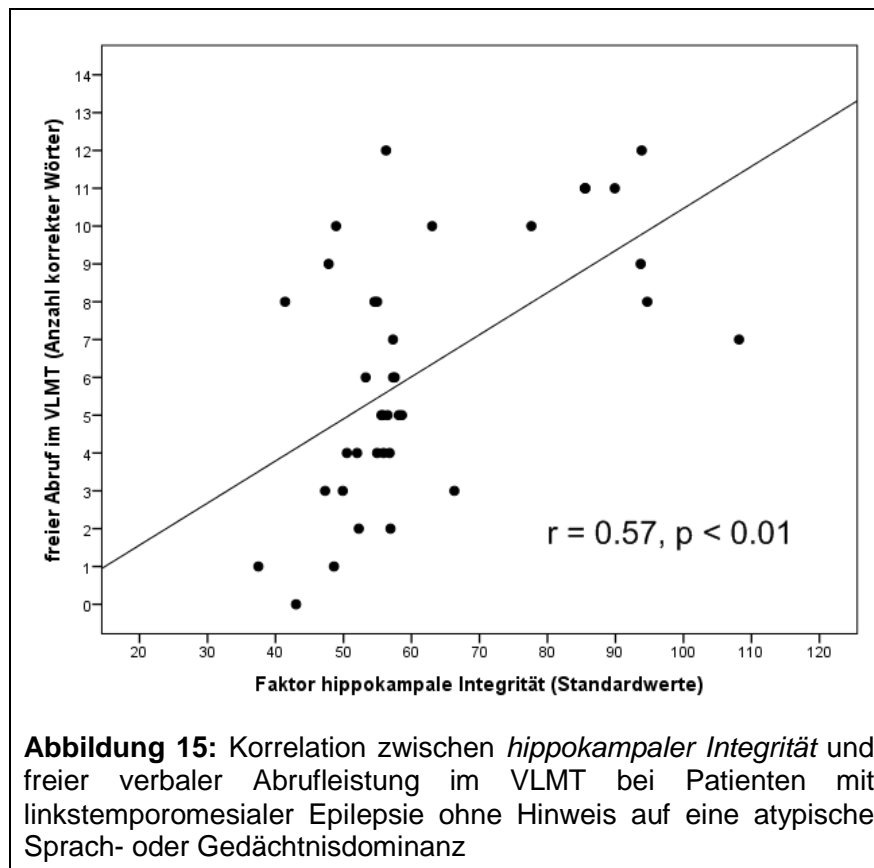
**Tabelle 19:** Korrelationen zwischen neuronalen Zelldichten des linken Hippocampus und präoperativen Gedächtnisleistungen (Rohwerte) bei Patienten ohne Hinweis auf atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz (N = 37)

	HCI	CA1	CA2	CA3	CA4	GD int	GD ext
<b>Verbalgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	0.50**	0.38**	0.55**	0.46**	0.40*	0.49**	0.32
<i>freier Abruf</i>	0.57**	0.48**	0.59**	0.49**	0.55**	0.49**	0.39*
<i>Verlust</i>	-0.24	-0.17	-0.26	-0.18	-0.32	-0.13	-0.22
<i>Rekognition</i>	0.31	0.25	0.38*	0.33*	0.26	0.25	0.10
<b>Figuralgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	0.09	0.06	0.22	0.06	0.07	0.08	-0.05
<i>Lernkapazität</i>	0.10	0.05	0.23	0.11	0.12	0.07	-0.09
<i>Rekognition</i>	0.18	0.18	0.05	0.19	0.17	0.22	0.11

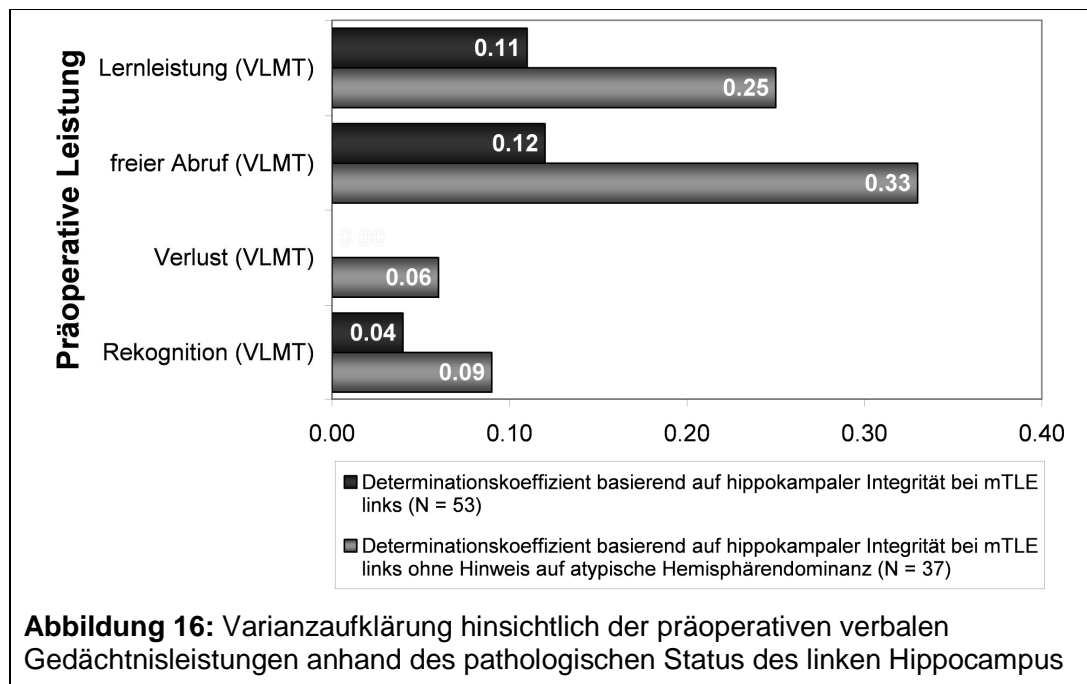
\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; HCI, *hippokampale Integrität*; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, interne Lippe; ext, externe Lippe

Die *hippokampale Integrität* korrelierte zu  $r = 0.50$  ( $p < 0.01$ ) mit der verbalen Lernleistung und zu  $r = 0.57$  ( $p < 0.01$ ) mit der freien Abrufleistung (**Abbildung 15**) und klärte damit 25 bzw. 33% der beobachteten Varianz der Gedächtnisleistung auf (**Abbildung 16**). Die signifikanten Korrelationen zwischen verbalen Gedächtnisparametern und hippokampalen Subfeldern bewegten sich zwischen  $r = 0.33$  und  $r = 0.59$ . Im Gegensatz zur Gesamtgruppe der Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie ergaben sich zusätzlich signifikante Korrelationen zwischen der externen Lippe des Gyrus dentatus und der verbalen Abrufleistung ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ), sodass in dieser Teilstichprobe ausnahmslos alle Subregionen mit dem freien verbalen Abruf in Beziehung standen. Darüber hinaus erreichte die Korrelation zwischen der Zelldichte in CA3 und der Wiedererkennensleistung statistische Signifikanz ( $r = 0.33$ ,  $p < 0.05$ ). Der größte Zusammenhang zwischen mnestischen Leistungen (verbale Lernleistung, Abruf und Rekognition) und Zellzählungen fand sich für das Subfeld CA2 (siehe **Tabelle 19**). Ein Zusammenhang zwischen Zelldichten und figuralen Gedächtnisleistungen war auch in dieser Substichprobe nicht auszumachen.





**Abbildung 15:** Korrelation zwischen *hippokampaler Integrität* und freier verbaler Abrufleistung im VLMT bei Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie ohne Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz



**Abbildung 16:** Varianzaufklärung hinsichtlich der präoperativen verbalen Gedächtnisleistungen anhand des pathologischen Status des linken Hippocampus

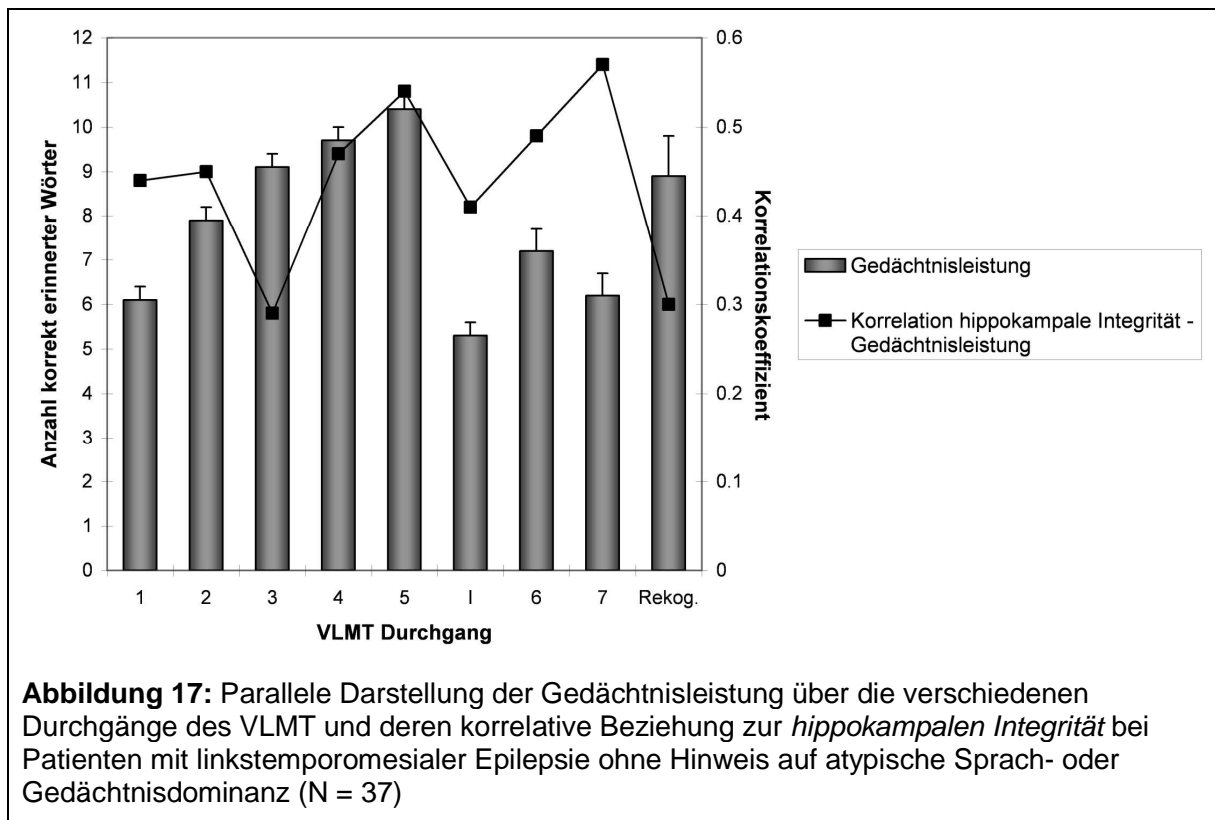
Um abschließend zu überprüfen, ob anstelle der Gesamtintegrität des Hippocampus das Subfeld mit dem intraindividuell stärksten oder geringsten Zellverlust entscheidend für die Gedächtnisleistung war, wurden für die Subgruppe der linkstemporomesialen Patienten ohne Hinweis auf atypische Hemisphärendominanz die Zelldichten der verschiedenen Hippocampusregionen anhand der Autopsiekontrollen standardisiert. Im nächsten Schritt wurden für jeden einzelnen Patienten die Subfelder mit der größten und der geringsten Abweichung vom Kontrollkollektiv bestimmt. Die standardisierten Zelldichten der jeweils identifizierten Subregionen wurden abschließend mit der freien verzögerten Abrufleistung im VLMT in Beziehung gesetzt (**Tabelle 20**).

**Tabelle 20:** Korrelationen zwischen der präoperativen freien Abrufleistung im VLMT und der Gesamtintegrität des Hippocampus sowie den standardisierten Zelldichten der Subregion mit dem intraindividuell niedrigsten versus höchsten Zellverlust

	<i>hippokampale Integrität (HCI)</i>	Subregion mit der niedrigsten Zelldichte	Subregion mit der höchsten Zelldichte
freier Abruf (VLMT)	0.57**	0.54**	0.57**

\*\*,  $p < 0.01$

Die in **Tabelle 20** aufgeführten Korrelationskoeffizienten unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $z = 0.67-0.00$ ,  $p = 0.503-1.000$ ). Folglich klärten die neuronalen Zelldichten der hippokampalen Subregionen mit dem intraindividuell niedrigsten bzw. höchsten Zellverlust nicht mehr Varianz auf als die Gesamtintegrität des linken Hippocampus.



In **Abbildung 17** ist die Gedächtnisleistung über die verschiedenen Durchgänge des VLMT und deren korrelative Beziehung zur *hippokampalen Integrität* dargestellt. Mit Ausnahme einer Abnahme der Korrelation im dritten Lerndurchgang war ein Anstieg der Korrelationskoeffizienten bis zum fünften Lerndurchgang zu verzeichnen. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, dass bei 19% der Patienten eine instabile Lernkurve – definiert als ein Verlust von mindestens einem Wort über zwei konsekutive Lerndurchgänge – identifiziert wurde. Die höchste Korrelation zwischen Gedächtnisleistung und *hippokampaler Integrität* wurde für den freien verzögerten Abruf im siebten Durchgang registriert. Der jeweils initiale Abruf sowohl der ersten (Durchgang 1) als auch der zweiten (Durchgang I) Wortliste war bereits signifikant mit dem pathologischen Status des linken Hippocampus korreliert, während klassische Maße des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses (Digits vorwärts und rückwärts der WMS-R; Härting, Markowitsch, Neufeld, Calabrese & Deisinger, 2000) in keinem Zusammenhang zur *hippokampalen Integrität* standen (**Tabelle 21**).

**Tabelle 21:** Korrelationen zwischen der *hippokampalen Integrität* (HCI) und des initialen Abrufs der zwei VLMT Wortlisten sowie der Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisleistung (WMS-R) bei Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie ohne Hinweis auf atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz (N = 37)

	VLMT 1. Durchgang	VLMT Interferenzliste	WMS-R Digits vorwärts	WMS-R Digits rückwärts
<b><i>hippokampale Integrität (HCI)</i></b>	<b>0.44 **</b>	<b>0.42 *</b>	-0.13	-0.02

\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; VLMT, verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; WMS-R, Wechsler Memory Scale – revidierte Fassung

In der Gruppe der Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der *hippokampalen Integrität* und den erfassten deklarativen Gedächtnisleistungen (**Tabelle 22**). Bezüglich der hippokampalen Subfelder ergaben sich jedoch signifikante Korrelationen zwischen den Zellzählungen im Gyrus dentatus externus und der verbalen Lern- und Abrufleistung ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$  bzw.  $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ). Der freie verbale Abruf war darüber hinaus auch mit dem Zellausfall in CA4 korreliert ( $r = 0.30$ ,  $p < 0.05$ ). Die verbale Rekognition stand ausschließlich mit der Zelldichte in CA2 in Beziehung ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.05$ ). Die neuronalen Zelldichten der hippokampalen Subregionen wiesen auch in der Gruppe der Patienten mit rechtsseitiger mesialer Temporallappenepilepsie keine signifikanten Korrelationen zu Parametern des Figuralgedächtnisses auf. Das Ergebnis eines fehlenden statistischen Zusammenhangs zwischen hippokampalen Zelldichten und figuralen Gedächtnisleistungen blieb auch nach Ausschluss der Patienten mit Hinweis auf eine atypische Hemisphärendominanz für Sprach- oder Gedächtnisprozesse bestehen. Auch die statistische Kontrolle (Partialkorrelationen) von Leistungsparametern, die laut theoretischer Überlegungen und einer vorausgehenden Analyse (siehe **Tabelle 23**) einen Einfluss auf die figuralen Gedächtnisparameter hatten, ergab keine Befundänderung. Neben dem intellektuellen Leistungsniveau wurden in diesem Zusammenhang visuokonstruktive

und attentional-exekutive Leistungen als Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf die Figuralgedächtnisleistung hatten.

**Tabelle 22:** Korrelationen zwischen Zelldichten des rechten Hippocampus und präoperativen Gedächtnisleistungen (Rohwerte; N = 51)

	HCI	CA1	CA2	CA3	CA4	GD int	GD ext
<b>Verbalgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	0.22	0.03	0.16	0.05	0.17	0.24	<b>0.41**</b>
<i>freier Abruf</i>	0.24	0.01	0.12	0.21	<b>0.30*</b>	0.16	<b>0.34*</b>
<i>Verlust</i>	-0.08	0.05	0.00	-0.16	-0.13	-0.04	-0.10
<i>Rekognition</i>	0.15	-0.09	<b>0.29*</b>	0.03	0.19	0.07	0.19
<b>Figuralgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	-0.13	-0.03	-0.14	-0.13	-0.13	-0.17	-0.02
<i>Lernkapazität</i>	-0.16	-0.11	-0.12	-0.16	-0.11	-0.23	-0.01
<i>Rekognition</i>	-0.02	-0.09	0.00	0.02	0.15	-0.10	-0.02

\*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; HCI, *hippokampale Integrität*; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, interne Lippe; ext, externe Lippe

**Tabelle 23:** Korrelationen zwischen Parametern des Figuralgedächtnisses (DCS-R) und assoziierten kognitiven Maßen bei Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie (N = 51)

	DCS-R Lernleistung	DCS-R Lernkapazität	DCS-R Rekognition
<b>Visuokonstruktion<sup>a</sup></b>	<b>0.64***</b> (N = 49)	<b>0.61***</b> (N = 49)	<b>0.49***</b> (N = 49)
<b>Intelligenz<sup>b</sup></b>	<b>0.59***</b> (N = 50)	<b>0.57***</b> (N = 50)	<b>0.61***</b> (N = 50)
<b>visuomotorisches Tempo<sup>c</sup></b>	<b>-0.46**</b> (N = 49)	<b>-0.45**</b> (N = 49)	<b>-0.45**</b> (N = 49)
<b>Arbeitsgedächtnis<sup>d</sup></b>	<b>0.49***</b> (N = 51)	<b>0.44**</b> (N = 51)	<b>0.30*</b> (N = 51)

\*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.001; <sup>a</sup>, *Mosaiktest* aus dem HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – revidierte Fassung); <sup>b</sup>, HAWIE-R-Kurzform, MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest – Form B) oder SPM (Raven-Matrizen-Test); <sup>c</sup>, TMT-A (Trail Making Test – Form A); <sup>d</sup>, *Digits rückwärts* aus der WMS-R (Wechsler Memory Scale – revidierte Fassung)

### 5.4 Postoperative Veränderungen deklarativer Gedächtnisleistungen

Die postoperative neuropsychologische Verlaufskontrolle erfolgte  $12.9 \pm 3.7$  Monate nach der epilepsiechirurgischen Behandlung. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 65% der Patienten anfallsfrei (siehe **Tabelle 24**), d.h. im Zeitraum zwischen Operation und postoperativer neuropsychologischer Untersuchung waren keinerlei Anfallsereignisse, also auch keine epileptischen Auren, aufgetreten (Engel Klasse Ia bzw. ILAE Klasse Ia). Hinsichtlich der erzielten Anfallsfreiheit bestand kein signifikanter Unterschied nach links- versus rechtstemporalem Eingriff (68% versus 63%,  $\chi^2 = 0.31$ ,  $p = 0.579$ ).

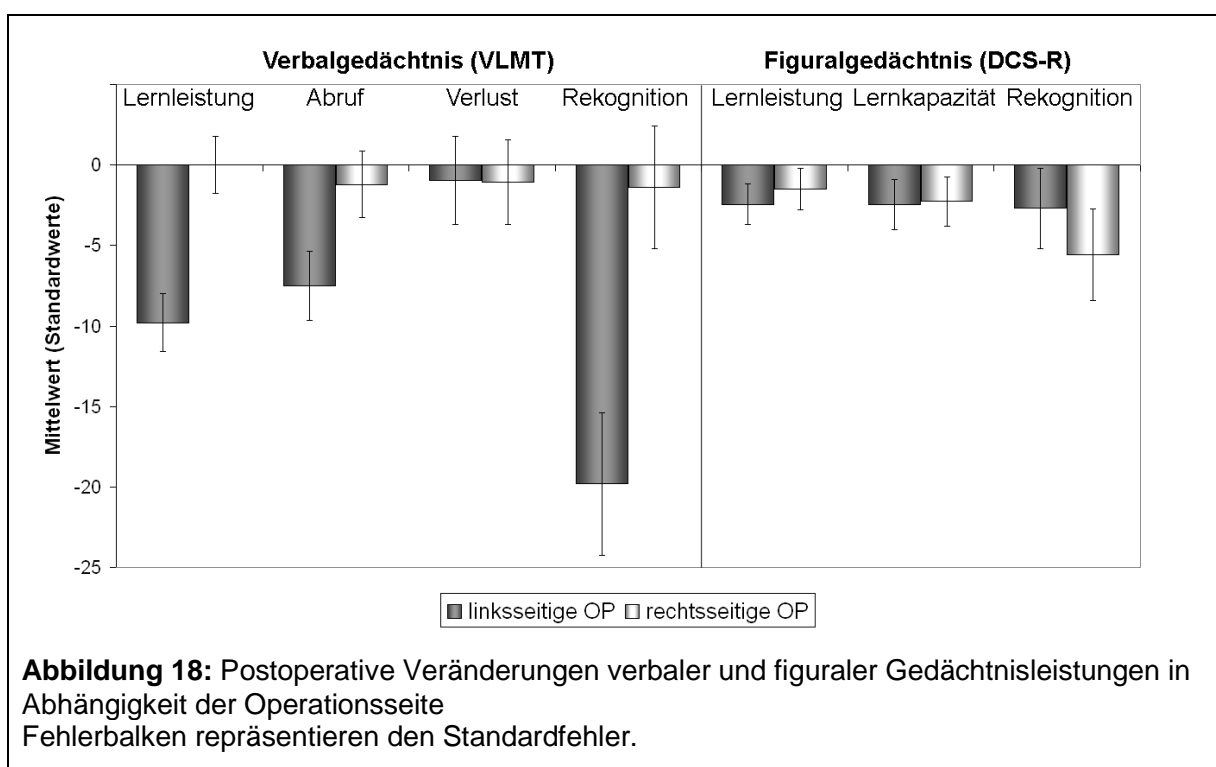
**Tabelle 24:** Postoperative Anfallskontrolle

	Gesamtstichprobe (N = 104)	linkstemporale OP (N = 53)	rechtstemporale OP (N = 51)	Signifikanz
<b>Anfallsfreiheit</b>				
ja	68 (65%)	36 (68%)	32 (63%)	$\chi^2 = 0.31$ $p = 0.579$
nein	36 (35%)	17 (32%)	19 (37%)	

Zur Bestimmung der prä- zu postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistung wurde zunächst eine multivariate Varianzanalyse mit Messwiederholung mit den Zwischensubjektfaktoren „Seite des epilepsiechirurgischen Eingriffs“ und „postoperative Anfallsfreiheit“ durchgeführt. Die Ergebnisse verwiesen auf einen signifikanten Einfluss der Operation auf die Gedächtnisleistung ( $F = 3.31$ ,  $p = 0.003$ ). Darüber hinaus zeigte sich eine Interaktion zwischen der prä- zu postoperativen Leistungsveränderung und der Seite des epilepsiechirurgischen Eingriffs ( $F = 2.72$ ,  $p = 0.013$ ). Die postoperative Anfallskontrolle interagiert hingegen nicht mit der Leistungsveränderung ( $F = 0.96$ ,  $p = 0.468$ ).

Bei differenzierter Betrachtung der verschiedenen Gedächtnisparameter zeigte sich, dass für das Gesamtkollektiv alle Gedächtnisparameter mit Ausnahme der verbalen Behaltensleistung signifikant verschlechtert ausfielen. Unter Berücksichtigung der Operationsseite wiesen Patienten nach linkstemporalem Eingriff signifikant größere

Verluste hinsichtlich der verbalen Lern- und Rekognitionsleistung auf als rechtstemporal operierte Patienten ( $F = 12.53$ ,  $p = 0.001$  bzw.  $F = 8.60$ ,  $p = 0.004$ ). Für die verbale Abrufleistung zeigte sich ein Trend in die gleiche Richtung ( $F = 3.91$ ,  $p = 0.051$ ). Für die verbale Behaltensleistung und die figuralen Gedächtnisparameter ergaben sich hingegen keine unterschiedlichen Leistungsveränderungen in Abhängigkeit der Operationsseite. **Abbildung 18** veranschaulicht die Veränderungen der Gedächtnisleistungen bei links- und rechtstemporal resezierten Patienten.



Statistisch signifikante individuelle Veränderungen auf Grundlage von *Reliable Change* Indizes (RCI) sind in **Tabelle 25** aufgeführt. Für die Gesamtgruppe ergaben sich Verschlechterungen der Verbalgedächtnisparameter bei 26-48% der Patienten, Verbesserungen bei 7-13%. Verschlechterungen figuraler mnestischer Leistungen fanden sich dagegen bei 10-15% der Gesamtstichprobe, während 5-19% verbessert erschienen. Hinsichtlich der verbalen Lern- und Rekognitionsleistung zeigten die Patienten nach linkstemporaler Operation im Vergleich zum rechtsseitigen Eingriff

mehr Verschlechterungen und weniger Verbesserungen ( $\chi^2 = 8.70$ ,  $p = 0.013$  bzw.  $\chi^2 = 8.98$ ,  $p = 0.011$ ). Für das Figuralgedächtnis ergaben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede in den individuellen postoperativen Leistungsveränderungen zwischen links- und rechtstemporal operierten Patienten. In diesem Zusammenhang sind jedoch präoperative Bodeneffekte zu berücksichtigen. Bei 43% der rechtsseitig operierten versus 25% der linkshemisphärisch operierten Patienten war aufgrund eines präoperativen Bodeneffektes im Bereich der figuralen Lernkapazität keine postoperative Verschlechterung mehr abbildbar. Vergleichbare Häufigkeiten ergaben sich für die Gesamtlernleistung im DCS-R (Bodeneffekt vor Operation rechts: 45% versus links: 26%). Für den freien verzögerten Abruf verbaler Inhalte zeigte sich ein präoperativer Bodeneffekt bei 2% der rechtsseitig resezierten Patienten, während 9% der Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie keine signifikante postoperative Verschlechterung mehr erfahren konnten.

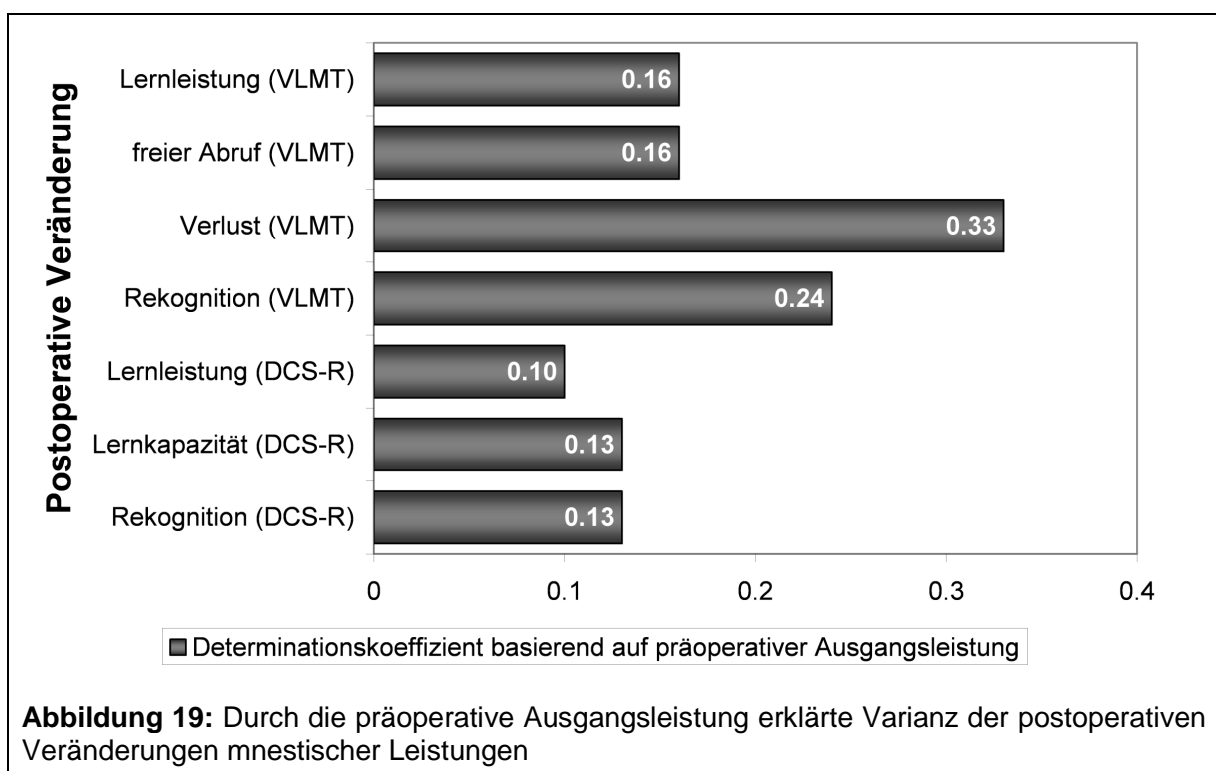


**Tabelle 25:** Signifikante individuelle Veränderungen der Gedächtnisleistungen von prä- zu postoperativ in Abhängigkeit der Operationsseite

	Gesamtstichprobe (N = 104)	linkstemporale OP (N = 53)	rechtstemporale OP (N = 51)	Signifikanz
Verbalgedächtnis (VLMT)				
<b>Lernleistung</b>				
verbessert	7 (7%)	1 (2%)	6 (12%)	$\chi^2 = 8.70$ <b>p = 0.013</b>
verschlechtert	37 (36%)	25 (47%)	12 (24%)	
<b>freier Abruf</b>				
verbessert	12 (12%)	4 (8%)	8 (16%)	$\chi^2 = 2.64$ p = 0.267
verschlechtert	37 (36%)	22 (42%)	15 (29%)	
[präop. Bodeneffekt]	6 (6%)	5 (9%)	1 (2%)	
<b>Verlust</b>				
verbessert	9 (9%)	6 (11%)	3 (6%)	$\chi^2 = 1.06$ p = 0.589
verschlechtert	27 (26%)	14 (26%)	13 (25%)	
<b>Rekognition</b>				
verbessert	13 (13%)	4 (8%)	9 (18%)	$\chi^2 = 8.98$ <b>p = 0.011</b>
verschlechtert	50 (48%)	33 (62%)	17 (33%)	
Figuralgedächtnis (DCS-R)				
<b>Lernleistung</b>				
verbessert	13 (13%)	7 (13%)	6 (12%)	$\chi^2 = 0.05$ p = 0.975
verschlechtert	10 (10%)	5 (9%)	5 (10%)	
[präop. Bodeneffekt]	37 (36%)	14 (26%)	23 (45%)	
<b>Lernkapazität</b>				
verbessert	5 (5%)	2 (4%)	3 (6%)	$\chi^2 = 0.27$ p = 0.875
verschlechtert	14 (13%)	7 (13%)	7 (14%)	
[präop. Bodeneffekt]	35 (34%)	13 (25%)	22 (43%)	
<b>Rekognition</b>				
verbessert	20 (19%)	10 (19%)	10 (20%)	$\chi^2 = 1.49$ p = 0.474
verschlechtert	16 (15%)	6 (11%)	10 (20%)	

### 5.4.1 Determinanten der postoperativen Veränderung der Gedächtnisleistungen

Als bester Prädiktor der postoperativen Gedächtnisveränderung wurde das präoperative Ausgangsniveau identifiziert. Je höher das präoperative Leistungsniveau, desto ausgeprägter waren die beobachteten postoperativen Einbußen. Je nach Gedächtnisparameter klärte die präoperative Leistung 10 bis 33% der postoperativen Veränderung auf (siehe **Abbildung 19**).



In **Tabelle 26** sind die Ergebnisse schrittweiser Regressionsanalysen zusammengefasst, die zur Bestimmung weiterer Determinanten der postoperativen Veränderung mnestischer Leistungen durchgeführt wurden. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu den in **Abschnitt 5.1.1** aufgeführten Ergebnissen zu den Determinanten der präoperativen Gedächtnisleistung zu gewährleisten, wurde das präoperative Ausgangsniveau hierbei nicht weiter berücksichtigt. Auf die Rolle des

pathologischen Status des resezierten Hippocampus wird in **Abschnitt 5.5** eingegangen.

**Tabelle 26:** Ergebnisse schrittweiser Regressionsanalysen zur Identifikation von Einflussvariablen (ohne Berücksichtigung der präoperativen Ausgangsleistung und hippocampaler Zelldichten) auf die prä- zu postoperative Veränderung der Gedächtnisleistungen (Rohwerte) von Patienten mit temporomesialer Epilepsie (N = 104)

Regressand	Aufgenommene Regressoren	Gesamtmodell				
		Beta	t	R <sup>2</sup>	F	
Verbalgedächtnis (VLMT)						
Lernleistung	1. OP-Seite (links)	-0.37	↓	-4.09 <sup>***</sup>	0.20	8.41 <sup>***</sup>
	2. Hinw. auf depr. Symptomatik	-0.23	↓	-2.56 <sup>*</sup>		
	3. Streifenelektroden	-0.21	↓	-2.34 <sup>*</sup>		
freier Abruf	1. OP-Seite (links)	-0.23	↓	-2.41 <sup>*</sup>	0.09	4.70 <sup>**</sup>
	2. bitemporale Tiefenelektroden	-0.20	↓	-2.12 <sup>*</sup>		
Verlust	1. Hinw. auf depr. Symptomatik	-0.22	↓	-2.31 <sup>*</sup>	0.05	5.33 <sup>*</sup>
Rekognition	1. OP-Seite (links)	-0.27	↓	-2.91 <sup>**</sup>	0.14	8.40 <sup>***</sup>
	2. postop. Behandlung mit DZP	-0.24	↓	-2.59 <sup>*</sup>		
Figuralgedächtnis (DCS-R)						
Lernleistung	1. Dauer der Epilepsie	-0.21	↓	-2.18 <sup>*</sup>	0.04	4.74 <sup>*</sup>
Lernkapazität	-	-	-	-	-	-
Rekognition	1. postop. Behandlung mit CLB	-0.27	↓	-2.88 <sup>**</sup>	0.15	5.70 <sup>**</sup>
	2. postop. Anfallsfreiheit	0.20	↑	2.20 <sup>*</sup>		
	3. Hinw. auf depr. Symptomatik	-0.19	↓	-2.01 <sup>*</sup>		

↑, positive Beziehung; ↓, inverse Beziehung; \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.001

Hinw., Hinweis; depr., depressive; postop., postoperative

Berücksichtigte Variablen: chronologisches Alter, Geschlecht, Bildung, Seite der Operation, Standard-2/3-Resektion, extemporale MRT Auffälligkeiten, bitemporale MRT Auffälligkeiten, ipsilaterale oder bilaterale Tiefenelektroden, Streifenelektroden, Grid, Beginn und Dauer der Epilepsie, postoperative Anfallsfreiheit, Änderung der AED Anzahl, Änderung der Anzahl ZNS relevanter Medikamente, postoperative Behandlung mit CBZ, CLB, DZP, GBP, LEV, LTG, OXC, PGB, PHB, PHT, PRM, STM, TPM, TGB, einem Antidepressivum oder einem Neuroleptikum, psychiatrische Vorgeschichte, Hinweis auf depressive Symptomatik.

Die Seite des epilepsiechirurgischen Eingriffs war ausschließlich für die verbale Lern- (t = -4.09, p < 0.001), Abruf- (t = -2.41, p = 0.018) und Rekognitionsleistung (t = -2.91, p = 0.004) von Bedeutung. Nach linkstemporaler Operation ergaben sich für diese Parameter größere Verluste. Die invasive Abklärung mit Streifenelektroden war mit

größeren Einbußen im Bereich der verbalen Lernleistung assoziiert ( $t = -2.34$ ,  $p = 0.021$ ). Eine schlechtere verbale Abrufleistung stand im Zusammenhang mit einer bitemporalen Implantation hippokampaler Tiefenelektroden ( $t = -2.12$ ,  $p = 0.037$ ). Hinweise auf eine postoperative depressive Symptomatik waren mit höheren Einbußen hinsichtlich der Erwerbsleistung ( $t = -2.56$ ,  $p = 0.012$ ) bei gleichzeitiger Zunahme der Behaltensleistung ( $t = -2.31$ ,  $p = 0.023$ ) verknüpft. Für die Veränderung der verbalen Rekognitionsleistung fand sich ein negativer Effekt der postoperativen Behandlung mit Diazepam (DZP;  $t = -2.59$ ,  $p = 0.011$ ). Für den Erwerb figuraler Gedächtnisinhalte war ein höherer postoperativer Verlust mit längerer Erkrankungsdauer zu verzeichnen ( $t = -2.18$ ,  $p = 0.032$ ). Verschlechterungen der figuralen Rekognitionsleistung waren mit postoperativ persistierenden Anfällen ( $t = 2.20$ ,  $p = 0.030$ ), einer postoperativen Behandlung mit Clobazam ( $t = -2.88$ ,  $p = 0.005$ ) und Hinweisen auf eine postoperative depressive Symptomatik ( $t = -2.01$ ,  $p = 0.047$ ) assoziiert. Unter den berücksichtigten demographischen und klinischen Variablen (siehe Legende der **Tabelle 26**) fanden sich keine signifikanten Prädiktoren für die postoperative Veränderung der figuralen Lernkapazität. Zusammenfassend erklärten die aufgestellten Regressionsmodelle je nach Gedächtnisparameter 4-20% der beobachteten Varianz (siehe **Tabelle 26**). Mit dem Einfluss hippokampaler Nervenzelldichten auf die postoperative Gedächtnisveränderung beschäftigt sich der nächste Abschnitt.

### 5.5 Die Bedeutung hippocampaler Nervenzelldichten für die postoperative Veränderung deklarativer Gedächtnisleistungen

Eine Beziehung zwischen der *hippokampalen Integrität* und der postoperativen Veränderung mnestischer Leistungen fand sich ausschließlich für linkstemporal operierte Patienten. In dieser Subgruppe ergaben sich signifikante inverse Korrelationen zwischen der *hippokampalen Integrität* und der Veränderung der verbalen Lern-, Abruf- und Rekognitionsleistung (**Tabelle 27**), d.h. mit zunehmenden Schweregrad der Pathologie des resezierten Hippocampus zeigten sich geringere postoperative Leistungseinbußen, z.T. sogar Verbesserungen. Bei Betrachtung der einzelnen hippocampalen Subfelder waren die Zelldichten der CA1- und CA4-Region sowie der internen Lippe der Gyrus dentatus von Bedeutung für die verbale Lern- und Abrufleistung (**Tabelle 27**). Für die Veränderung der verbalen Rekognitionsleistung war anstelle des Gyrus dentatus internus das CA2-Feld von Relevanz. Die Zelldichte der CA4-Region des linken Hippocampus war zudem mit der postoperativen Veränderung der figuralen Rekognitionsleistung korreliert ( $r = -0.31$ ,  $p < 0.05$ ). Auch hier war ein höherer Zellverlust mit einer geringeren Verschlechterung assoziiert.

**Tabelle 27:** Korrelationen zwischen neuronalen Zelldichten des linken Hippocampus und prä- zu postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen (Rohwerte; N = 53)

	HCI	CA1	CA2	CA3	CA4	GD int	GD ext
<b>Verbalgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	<b>-0.32*</b>	<b>-0.30*</b>	-0.22	-0.22	<b>-0.32*</b>	<b>-0.39*</b>	-0.20
<i>freier Abruf</i>	<b>-0.30*</b>	<b>-0.33*</b>	-0.25	-0.16	<b>-0.30*</b>	<b>-0.35*</b>	-0.18
<i>Verlust</i>	0.04	0.10	0.05	-0.03	0.06	0.02	0.04
<i>Rekognition</i>	<b>-0.30*</b>	<b>-0.29*</b>	<b>-0.27*</b>	-0.27	<b>-0.31*</b>	-0.22	-0.17
<b>Figuralgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	-0.03	-0.09	-0.03	-0.08	-0.13	0.01	0.20
<i>Lernkapazität</i>	-0.04	-0.09	-0.10	-0.08	-0.13	-0.01	0.21
<i>Rekognition</i>	-0.17	-0.19	-0.05	-0.26	<b>-0.31*</b>	-0.08	0.03

\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; HCI, *hippokampale Integrität*; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, interne Lippe; ext, externe Lippe

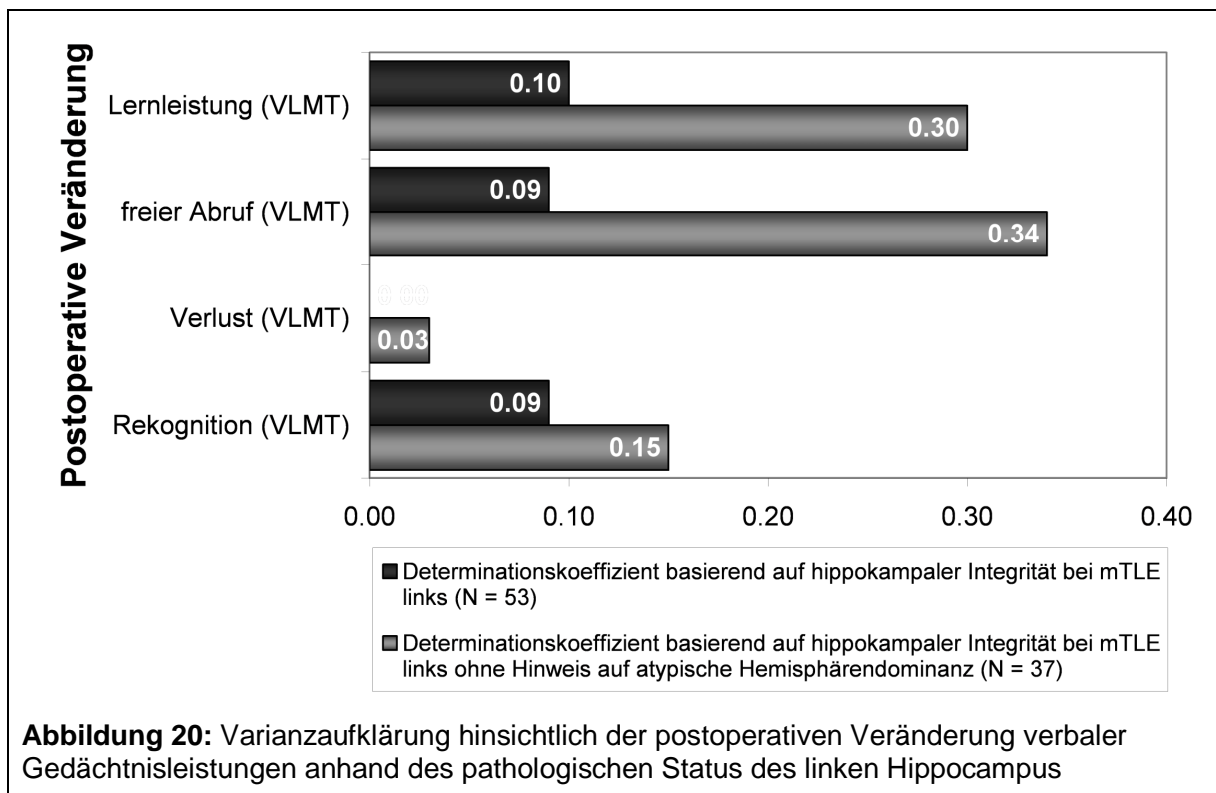
Nach Ausschluss der Patienten mit Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz erreichte letzterer Zusammenhang jedoch nicht mehr statistische Signifikanz ( $r = -0.32$ ,  $p = 0.056$ ). Im Vergleich zur Gesamtgruppe linkstemporal operierter Patienten zeigte sich eine Zunahme der inversen korrelativen Beziehung zwischen hippocampalen Nervenzelldichten und verbalen Gedächtnisparametern (**Tabelle 28**). Während die Korrelationskoeffizienten für alle linkstemporal resezierten Patienten zwischen  $r = -0.27$  und  $r = -0.39$  lagen (siehe **Tabelle 27**), ergaben sich für die linksseitig operierten Patienten ohne Hinweis auf atypische Hemisphärendominanz Korrelationen zwischen  $r = -0.39$  und  $r = -0.60$  (siehe **Tabelle 28**). Darüber hinaus korrelierten in dieser Subgruppe die Zelldichten aller untersuchten hippocampalen Subfelder mit der postoperativen Veränderung der verbalen Lern- und Abrufleistung. Hinsichtlich der Veränderung der verbalen Rekognitionsleistung fanden sich hingegen ausschließlich für die hippocampalen Sektoren CA1 und CA2 sowie für den Gyrus dentatus internus signifikante Korrelationen (siehe **Tabelle 28**).

**Tabelle 28:** Korrelationen zwischen Zelldichten des linken Hippocampus und prä- zu postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen (Rohwerte) ohne Hinweis auf atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz (N = 37)

	HCI	CA1	CA2	CA3	CA4	GD int	GD ext
<b>Verbalgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	<b>-0.54**</b>	<b>-0.50**</b>	<b>-0.39*</b>	<b>-0.44**</b>	<b>-0.49**</b>	<b>-0.58**</b>	<b>-0.45**</b>
<i>freier Abruf</i>	<b>-0.58**</b>	<b>-0.60**</b>	<b>-0.43**</b>	<b>-0.39*</b>	<b>-0.57**</b>	<b>-0.57**</b>	<b>-0.50**</b>
<i>Verlust</i>	0.16	0.22	0.06	0.03	0.20	0.12	0.21
<i>Rekognition</i>	<b>-0.39*</b>	<b>-0.42**</b>	-0.30	-0.29	<b>-0.40*</b>	<b>-0.34*</b>	-0.26
<b>Figuralgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	-0.14	-0.16	-0.14	-0.23	-0.26	-0.02	0.13
<i>Lernkapazität</i>	-0.13	-0.15	-0.21	-0.21	-0.23	-0.01	0.17
<i>Rekognition</i>	-0.25	-0.28	-0.12	-0.28	-0.32	-0.22	-0.07

\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; HCI, *hippokampale Integrität*; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, interne Lippe; ext, externe Lippe

Die durch die *hippokampale Integrität* erklärte Varianz der Veränderung verbaler Gedächtnisleistungen nach linkstemporalem Eingriff wird in **Abbildung 20** veranschaulicht. Während für die Gesamtgruppe der linkstemporal resezierten Patienten der pathologische Status des Hippocampus bis zu 10% der Varianz aufklärte, sind es für die Subgruppe der Patienten ohne Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz bis zu 34%.



Für die Gruppe der rechtstemporal operierten Patienten stand die *hippokampale Integrität* in keiner linearen Beziehung zu den Veränderungsmaßen der erfassten verbalen und figuralen Gedächtnisparameter (siehe **Tabelle 29**). Allerdings fand sich bei der Analyse der verschiedenen hippocampalen Subfelder eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Zelldichte in CA3 und der postoperativen Veränderung der figuralen Rekognitionsleistung. Eine höhere Körnerzelldichte im Gyrus dentatus internus war hingegen mit geringeren postoperativen Verlusten der figuralen Lernkapazität verbunden.

**Tabelle 29:** Korrelationen zwischen neuronalen Zelldichten des rechten Hippocampus und prä- zu postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen (Rohwerte; N = 51)

	HCI	CA1	CA2	CA3	CA4	GD int	GD ext
<b>Verbalgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	-0.06	0.12	-0.07	-0.06	-0.13	-0.04	-0.15
<i>freier Abruf</i>	-0.08	0.03	0.00	-0.18	-0.20	0.01	-0.07
<i>Verlust</i>	-0.04	-0.04	-0.11	0.13	0.02	-0.09	-0.10
<i>Rekognition</i>	-0.04	0.13	-0.18	-0.04	-0.13	0.08	-0.01
<b>Figuralgedächtnis</b>							
<i>Lernleistung</i>	0.22	0.08	0.26	-0.02	0.15	0.25	0.27
<i>Lernkapazität</i>	0.24	0.18	0.25	0.01	0.14	<b>0.30*</b>	0.22
<i>Rekognition</i>	-0.08	0.04	0.04	<b>-0.31*</b>	-0.24	-0.01	0.07

\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ ; HCI, *hippokampale Integrität*; CA, Cornu ammonis; GD, Gyrus dentatus; int, interne Lippe; ext, externe Lippe



## 6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Nervenzelldichten des im Rahmen der epilepsiechirurgischen Behandlung resezierten Hippocampus und prä- und postoperativen deklarativen Gedächtnisleistungen bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie.

Neuropsychologische Defizite bei unilateraler mesialer Temporallappenepilepsie umfassen primär materialspezifische Beeinträchtigungen der Lern- und Merkfähigkeit. Im Einklang mit dem Modell lateralisationsabhängiger materialspezifischer Gedächtnisdefizite wiesen die untersuchten Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie präoperativ einen Leistungstiefpunkt im Bereich des Verbalgedächtnisses auf, während bei Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie vorrangig figurale Gedächtnisleistungen beeinträchtigt waren. In Anbetracht der funktionellen Hemisphärenspezialisierung wurde im Rahmen der ersten beiden Hypothesen angenommen, dass der Nervenzellverlust im Bereich des linken, epileptogenen Hippocampus in inverser Beziehung zu präoperativ erfassten verbalen Gedächtnisleistungen steht (Hypothese 1), während der pathologische Status des rechten Hippocampus bei rechtstemporomesialer Epilepsie von Bedeutung für das Figuralgedächtnis ist (Hypothese 2). Die Analysen ergaben ausschließlich Zusammenhänge zwischen neuropathologischen Daten und neuropsychologischen Maßen des Verbalgedächtnisses. Im Einklang mit der ersten Hypothese und bisherigen Studien (Baxendale et al., 1998; Rausch & Babb, 1993; Sass et al., 1995a; Sass et al., 1992; Sass et al., 1990; Zentner et al., 1999) war ein höherer hippokampaler Nervenzellverlust bei linkstemporomesialer Epilepsie mit einer schlechteren verbalen Gedächtnisleistung assoziiert. Nach Ausschluss der Patienten mit Hinweis auf eine atypische Sprach- oder Gedächtnisdominanz war ein deutlicher Anstieg der Korrelationen zwischen den Nervenzelldichten des linken Hippocampus und verbalen Gedächtnisparametern zu verzeichnen, sodass ein moderierender Effekt der Hemisphärendominanz für Sprach- und Gedächtnisprozesse auf den Zusammenhang zwischen hippokampalen Nervenzelldichten und materialspezifischen mnestischen Leistungen bestätigt werden konnte (Sass et al., 1995b).

Die hippocampalen Nervenzelldichten der linken, sprachdominanten Hemisphäre erklärten bis zu einem Drittel der Leistungsunterschiede im Verbalgedächtnis. Vereinzelt fanden sich jedoch auch bei Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie signifikante Korrelationen zwischen verbalen Gedächtnisparametern und den neuronalen Zelldichten verschiedener hippocampaler Subfelder.

Trotz der zur Lateralisation konkordanten Konstellation materialspezifischer Gedächtnisdefizite bei rechtstemporomesialer Epilepsie standen die präoperativ erfassten mnestischen Leistungen für figurales Gedächtnismaterial in keinem linearen Zusammenhang zu hippocampalen Nervenzellverlusten, sodass die zweite Hypothese nicht bestätigt werden konnte. Weder die statistische Kontrolle potenziell konfundierender Variablen wie der Intelligenz, attentional-exekutiver Funktionen und der visuokonstruktiven Leistung noch die Berücksichtigung einer atypischen Hemisphärendominanz ergab in diesem Zusammenhang eine Befundänderung. Mit Ausnahme der Arbeit von Zentner et al. (1999), in der signifikante Korrelationen zwischen der präoperativen figuralen Rekognitionsleistung im DCS-R und Nervenzelldichten des rechten Hippocampus bei rechtstemporaler Epilepsie gefunden wurden, konnten auch die wenigen bisherigen Studien (Baxendale et al., 1998; Rausch & Babb, 1993) keinen Zusammenhang zwischen hippocampalen Nervenzellausfällen und verschiedenen nonverbalen Gedächtnismaßen (WMS-R Subtest *Visuelle Wiedergabe*, Rey-Osterrieth Figur, AMIPB Subtests *Figure Recall* und *Design Learning*) aufzeigen. Die ursprüngliche Annahme, dass der Grad der Pathologie des rechten Hippocampus die präoperative, über das DCS-R erfasste Figuralgedächtnisleistung beeinflusst, fußte zum einen auf den Ergebnissen von Zentner (1999) und zum anderen auf zwei weiteren Studien, aus denen sich eine mögliche Bedeutung des Hippocampus für das figurale Gedächtnis ableiten ließ. So konnten Helmstaedter et al. (1991) zeigen, dass Patienten mit rechtstemporalem Fokus signifikant schlechter beim Erwerb figuraler Gedächtnisinhalte (DCS-R) abschnitten als gesunde Kontrollen oder Patienten mit linkstemporalem Fokus. Zudem erbrachte der Vergleich von Patienten mit rechtstemporaler Epilepsie mit versus ohne Schädigung des Hippocampus den Befund, dass ausschließlich Patienten mit hippocampaler Pathologie präoperative Defizite im Figuralgedächtnis

(DCS-R) aufwiesen (Gleissner et al., 1998). Allerdings konstatieren Helmstaedter et al. (2004c) unter Bezugnahme auf die zuletzt genannten Studien, dass das DCS-R keine qualitative Differenzierung zwischen mesialen und kortikalen Schädigungen des rechten Temporallappens erlaubt, wie es für die verbale Lern- und Merkfähigkeit und Schädigungen des linken Temporallappens demonstriert werden konnte (Helmstaedter et al., 1997a). Die Unterscheidung innerhalb des Verbalgedächtnisses zwischen dem eher kortikal mediierten Erwerb und der primär temporomesial mediierten freien Abrufleistung im VLMT ließ sich nicht auf das DCS-R übertragen. So fanden Studien an Patienten mit Temporallappenepilepsie weder eine Abnahme der freien Reproduktionsleistung figuraler Gedächtnisinhalte nach einem 30-minütigen Retentionsintervall (Helmstaedter et al., 1998) noch einen signifikanten korrelativen Zusammenhang zwischen hippokampalen Nervenzelldichten des rechten Hippocampus und der freien verzögerten Reproduktionsleistung im DCS-R (Zentner et al., 1999). Die verzögerte freie Abrufbedingung im DCS-R, die ursprünglich im Rahmen der in der Bonner Klinik für Epileptologie angestrebten Parallelisierung der beiden deklarativen Gedächtnismaße (VLMT und DCS-R) eingeführt worden war, wurde daher aufgrund mangelnder inkrementeller Validität aufgegeben, sodass für die vorliegende Arbeit ausschließlich die Lernleistung und -kapazität sowie die Rekognition als figurale Gedächtnisparameter vorlagen. Festzuhalten ist, dass der von Zentner et al. (1999) in einer Stichprobe von 20 Patienten gefundene Zusammenhang zwischen Nervenzelldichten des rechten Hippocampus und der figuralen Rekognitionsleistung in der vorliegenden Arbeit, deren Analysen auf einer mehr als doppelt so großen Stichprobe ( $N = 51$ ) basierten, nicht repliziert werden konnte.

Vor dem Hintergrund des komplexen ätiologischen Modells kognitiver Störungen bei Epilepsie konnten jenseits der hippokampalen Pathologie demographische und klinische Variablen als Determinanten präoperativer materialspezifischer Gedächtnisleistungen identifiziert werden, die je nach Gedächtnisparameter bis zu einem Viertel der beobachteten Leistungsunterschiede erklärten. Im Einklang mit der Literatur waren schlechtere mnestische Leistungen mit einer antiepileptischen

Behandlung mit Carbamazepin (Hessen, Lossius & Gjerstad, 2011; Jokeit, Okujava & Woermann, 2001; Meador et al., 1993), mit einem höheren chronologischen Alter (Helmstaedter & Elger, 1999, 2009; Helmstaedter, Reuber & Elger, 2002), mit einer niedrigeren Bildung (Pai & Tsai, 2005), mit einer längeren Erkrankungsdauer (Cheung, Chan, Chan, Lam & Lam, 2006; Kent et al., 2006; Marques et al., 2007) und mit sekundär generalisierten Anfällen (Aikiä, Salmenperä, Partanen & Kälviäinen, 2001; Helmstaedter & Elger, 1996) assoziiert. Bitemporale Auffälligkeiten im EEG, die signifikant häufiger bei Patienten mit rechtstemporomesialer Epilepsie registriert wurden, waren hingegen nicht von Bedeutung für die präoperative Gedächtnisleistung.

Abschließend ist festzuhalten, dass eine Reihe unspezifischer Faktoren wie Stress, Schlaf, Bewegungsmangel oder hormonelle Veränderungen, die potenziell Auswirkungen auf das Gedächtnis haben können (Thöne-Otto, 2009), nicht kontrolliert wurden. Auch sprachliche Leistungen, die für die verbale Lern- und Abrufleistung von Bedeutung sind (Hermann, Seidenberg, Haltiner & Wyler, 1992a; Hermann, Wyler, Steenman & Richey, 1988), konnten aufgrund einer relativ großen Patientenzahl mit fehlenden neuropsychologischen Daten (*Missings*) zu dieser kognitiven Domäne nicht berücksichtigt werden.

Eine weitere Frage, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit beantwortet werden sollte, war, ob bestimmte Subregionen des Hippocampus eine besondere Rolle für verschiedene Aspekte des deklarativen Gedächtnisses spielen oder ob die Gesamtintegrität des pathologischen Hippocampus entscheidend ist. In bisherigen Studien, die einen Zusammenhang zwischen Nervenzelldichten innerhalb verschiedener Subfelder des linken Hippocampus und verbalen Gedächtnisleistungen demonstrieren konnten, ergab sich diesbezüglich kein konsistentes Bild (siehe **Tabelle 4**). Unter Berücksichtigung sämtlicher Studien sind für alle hippokampalen Subregionen Korrelationen zwischen Nervenzelldichten und mnestischen Leistungen beschrieben worden. Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der berichteten Interkorrelationen zwischen den Nervenzellverlusten verschiedener hippokampaler Subfelder (Pauli et al., 2006; Rausch & Babb, 1993) wurde im Rahmen der dritten

Hypothese angenommen, dass die präoperative Gedächtnisleistung von der Gesamtintegrität des pathologischen Hippocampus abhängt. Bei mittleren bis hohen Interkorrelationen zwischen den Nervenzelldichten der verschiedenen hippocampalen Subregionen verwies die Analyse auf einen einzigen Faktor. Dieser Faktor, der die hippocampale Gesamtintegrität widerspiegelt, korrelierte in der Subgruppe der Patienten mit linkstemporomesialer Epilepsie sowohl mit der präoperativ erfassten verbalen Lernleistung als auch mit der freien verbalen Abrufleistung. Die Korrelationen zwischen diesen beiden Gedächtnisparametern und den Zelldichten der verschiedenen hippocampalen Subregionen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Somit konnte kein bestimmtes Subfeld mit herausragender Bedeutung für das Gedächtnis identifiziert werden. Die Ergebnisse verweisen vielmehr darauf, dass die verbale Gedächtnisleistung von der Gesamtintegrität des linken Hippocampus abhängt und somit die dritte Hypothese bestätigt werden konnte. Dennoch wurde in Anbetracht der sequenziellen Erregungsweiterleitung innerhalb des Hippocampus (siehe **Abschnitt 2.1.2**) zusätzlich geprüft, ob das hippocampale Subfeld mit dem intraindividuell stärksten Zellverlust – im Sinne des schwächsten Gliedes der Verarbeitungskette – entscheidend für die verbale Gedächtnisleistung ist. So berichteten Zola-Morgan et al. (1986) von einem Patienten (R.B.), der im Rahmen einer Ischämie einen auf das CA1-Feld begrenzten Totalausfall der Pyramidenzellen beider Hippocampi erlitt, was zu einer stark ausgeprägten anterograden Amnesie führte. In der vorliegenden Arbeit fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Korrelationen zwischen verbaler Abrufleistung und der neuronalen Zelldichte der intraindividuell am stärksten oder wenigsten betroffenen Subregion und der hippocampalen Gesamtintegrität. Folglich sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Gesamtintegrität des linken Hippocampus entscheidend für das deklarative Verbalgedächtnis ist. Letztlich ist aber nicht auszuschließen, dass dieses Resultat auf die Stichprobenzusammensetzung zurückzuführen ist. So wiesen mehr als zwei Drittel der untersuchten Patienten eine schwergradige Hippocampusklerose vom Typ 1b (Blümcke, 2007; Blümcke et al., 2007) auf, die sich durch massive Nervenzellverluste in allen Sektoren des Cornu ammonis auszeichnet. Aufgrund der Unterrepräsentation der anderen drei Subtypen

des Klassifikationssystems war eine systematische Analyse des Einflusses verschiedener hippocampaler Ausfallmuster auf das Gedächtnis im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht zu leisten. Hier wäre eine multizentrische Studie unter Beteiligung weiterer Zentren des transregionalen Sonderforschungsbereiches *Mesiale Temporallappenepilepsien* wünschenswert. Die Voraussetzungen für ein multizentrisches Vorgehen wären erfüllt, da auch für die übrigen Zentren die hippocampale Nervenzelldichtemessung am Universitätsklinikum Erlangen erfolgt und zentrenübergreifend identische neuropsychologische Gedächtnistests eingesetzt werden.

Bezüglich der Frage, für welche Aspekte des deklarativen Gedächtnisses die *hippokampale Integrität* von Bedeutung ist, wurde im Rahmen der vierten Hypothese angenommen, dass der Grad der Langzeitgedächtniskomponente des jeweiligen Gedächtnisparameters entscheidend ist. Entsprechend ergab sich für die freie verzögerte Abrufleistung im VLMT die numerisch höchste Korrelation mit dem pathologischen Status des linken Hippocampus. Der Korrelationskoeffizient für die präoperative verbale Lernleistung fiel jedoch nur minimal geringer aus. Die Behaltensleistung, im Sinne des Verlusts von gelernten Wörtern über das Retentionsintervall, und die Rekognitionsleistung standen hingegen in keiner linearen Beziehung zur *hippokampalen Integrität*. Die Rekognitionsleistung war jedoch mit den neuronalen Zelldichten verschiedener hippocampaler Subfelder korreliert. In bisherigen Studien war insbesondere der verbale Langzeitabruf mit hippocampalen Zelldichten korreliert (Baxendale et al., 1998; Sass et al., 1995a; Sass et al., 1992; Sass et al., 1990; Zentner et al., 1999), während in zwei der Studien auch die unmittelbare Wiedergabe einer Geschichte (Baxendale et al., 1998) und die Leistung in einem Wortlistenlernparadigma (Zentner et al., 1999) mit dem Grad der hippocampalen Pathologie in Beziehung standen.

Für den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Verbalgedächtnistest konnten anhand zweier großer Stichproben, die sich aus Epilepsie- und Psychiatriepatienten zusammensetzten, gezeigt werden, dass sich die Struktur des Tests durch eine Kurzzeit- und eine Langzeitgedächtniskomponente beschreiben lässt (Müller et al.,

1997). Im ersten Lerndurchgang des VLMT ist die Kurzzeitgedächtniskomponente am stärksten ausgeprägt. Im Lernverlauf nimmt sie dann stetig ab, während gleichzeitig die Langzeitgedächtniskomponente zunimmt und ihren Hochpunkt im Abruf nach dem Retentionsintervall erreicht (siehe **Abbildung 5**). In diesem Zusammenhang zeigte sich, dass die Erinnerungsleistung im initialen Lerndurchgang über das Kurzzeitgedächtnis hinausgeht und bereits von Anfang an Langzeitgedächtnisprozesse eine Rolle spielen. Die Höhe der Korrelationen zwischen der Reproduktionsleistung in den einzelnen Durchgängen des VLMT und der Gesamtintegrität des linken Hippocampus korrespondierte weitestgehend mit der Höhe der Langzeitgedächtniskomponente (vgl. **Abbildungen 17** und **5**). So war bereits die Gedächtnisleistung im ersten Durchgang mit der hippokampalen Pathologie korreliert, während weder die Merkspanne, die ein etabliertes Maß für das Kurzzeitgedächtnis repräsentiert, noch die Arbeitsgedächtnisleistung eine korrelative Beziehung zur *hippokampalen Integrität* aufwiesen. Der zu verzeichnende Einbruch der Korrelation im dritten VLMT Lerndurchgang ist möglicherweise durch instabile Lernkurven bedingt, die auf Probleme der Lernorganisation und damit primär auf extratemporal assoziierte attentional-exekutive Defizite zurückzuführen sind (Helmstaedter et al., 2001).

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigte sich mit den Determinanten der postoperativen Veränderung materialspezifischer deklarativer Gedächtnisleistungen. Für die Gesamtgruppe ergaben sich signifikante Verschlechterungen in allen erfassten Gedächtnisparametern. Eine Ausnahme bildete hierbei die postoperativ unveränderte verbale Behaltensleistung. Im Einklang mit der Literatur (Helmstaedter, 2004; Sherman et al., 2011) fand sich ein differenzieller Effekt der Operationsseite mit ausgeprägteren Verschlechterungen verbaler Gedächtnisleistungen in der Gruppe der linkstemporal resezierten Patienten. Der Anteil signifikanter individueller Verschlechterungen der materialspezifischen Gedächtnisleistungen lag im Bereich der in einer Metaanalyse aufgeführten individuellen Veränderungen nach temporalen Resektionen (Sherman et al., 2011). Bei der Bewertung individueller Veränderungen sind jedoch auch präoperative Bodeneffekte zu berücksichtigen, bei denen aufgrund

einer niedrigen präoperativen Ausgangsleistung keine postoperativen Verschlechterungen mehr abbildbar waren. Demnach wäre eine signifikante Verschlechterung der figuralen Lernleistung bei fast jedem zweiten der rechtstemporal resezierten Patienten nicht darstellbar gewesen.

Gemäß der *Functional Adequacy* Theorie (Chelune, 1995) hängt das Ausmaß kognitiver Verschlechterungen nach epilepsiechirurgischem Eingriff von dem Grad ab, in dem das zu resezierende Gewebe noch in Funktionen eingebunden ist. Daher wurde im Rahmen der fünften und sechsten Hypothese angenommen, dass ein höherer hippocampaler Nervenzellverlust – als ein neuropathologischer Marker eines dysfunktionalen Hippocampus – mit geringeren postoperativen Einbußen material-spezifischer Gedächtnisfunktionen einhergeht.

Für die Veränderung des Verbalgedächtnisses nach linkstemporaler Resektion konnte dies im Einklang mit der fünften Hypothese bestätigt werden. Die *hippokampale Integrität* des linken Hippocampus war entscheidend für die postoperative Veränderung der verbalen Lern-, Abruf- und Rekognitionsleistung. Analog zu den Ergebnissen zum Einfluss der hippocampalen Pathologie auf das *präoperative* Verbalgedächtnis zeigte sich für diesen Zusammenhang ein moderierender Effekt der Hemisphärendominanz für Sprach- und Gedächtnisprozesse.

Die Veränderung figuraler Gedächtnisleistungen nach rechtstemporalem Eingriff stand hingegen in keinem linearen Zusammenhang zur *hippokampalen Integrität*, sodass die sechste Hypothese nicht bestätigt werden konnte. Lediglich die neuronale Zelldichte im Subfeld CA3 des rechten Hippocampus zeigte eine korrelative Beziehung zur postoperativen Veränderung der figuralen Rekognitionsleistung. Ein größerer Zellverlust war mit geringeren postoperativen Einbußen assoziiert. Eine höhere Körnerzelldichte im Gyrus dentatus internus des rechten Hippocampus ging hingegen mit geringeren postoperativen Verlusten im Bereich der figuralen Lernkapazität einher. Letzterer Befund ist nicht mit der *Functional Adequacy* Theorie vereinbar. Da es sich um die einzige signifikante positive Korrelation zwischen hippocampalen Zellverlusten und postoperativen Abnahmen mnestischer Leistungen handelt, ist ein statistischer Fehler erster Art nicht auszuschließen. Grundsätzlich ist



es jedoch auch vorstellbar, dass eine höhere Zelldichte im Gyrus dentatus mit einer niedrigeren Gedächtnisleistung einhergeht, nämlich dann, wenn epileptische Anfälle eine Zunahme der Neurogenese induzieren und gleichzeitig die Migration und die Integration der neu gebildeten Körnerzellen in das bestehende Granularzellband stören (vgl. Parent, Elliott, Pleasure, Barbaro & Lowenstein, 2006; Shapiro, Ribak & Jessberger, 2008). Daraus würde eine höhere Dichte dysfunktionaler Körnerzellen resultieren, die evtl. sogar zu einer Störung bestehender funktionaler Netzwerke führen könnte. Eine solche Konstellation müsste jedoch bereits für die präoperative Leistung von Bedeutung sein, aber hier fand sich kein derartiger korrelativer Zusammenhang. Darüber hinaus stünde das Szenario im Konflikt zu den Befunden einer positiven Korrelation zwischen der Körnerzelldichte sowie der Proliferationsrate der adulten Stammzellen im Gyrus dentatus und der präoperativen ipsilateralen Gedächtnisleistung im Wada (Coras et al., 2010; Pauli et al., 2006).

Ein korrelativer Zusammenhang zwischen hippocampalen Nervenzelldichten und den Veränderungen verbaler Gedächtnisleistungen nach linkstemporalem Eingriff wurde bereits von Baxendale et al. (1998) und Zaidel et al. (1998) berichtet. Andere Studien (Hermann et al., 1992b; Hermann et al., 1994; Rausch & Babb, 1993; Sass et al., 1994) verglichen hingegen Subgruppen von Patienten mit einem hohen versus geringen hippocampalen Nervenzellverlust und fanden, dass linkstemporale Resektionen bei leichtgradigen Pathologien mit signifikant größeren postoperativen Einbußen verbaler Gedächtnisleistungen einhergingen.

Jenseits der Pathologie des linken Hippocampus konnten weitere klinische Variablen identifiziert werden, die bis zu einem Fünftel der Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Veränderung der verbalen Lern- und Merkfähigkeit erklären. Neben der Seite des Eingriffs waren demnach die postoperative Stimmungslage und die invasive Abklärung von Bedeutung. Anzeichen einer postoperativ bestehenden depressiven Symptomatik waren mit einer postoperativen Abnahme der verbalen Lernleistung bei gleichzeitiger Zunahme der Behaltensleistung assoziiert. Diese zunächst widersprüchlich erscheinende Ergebniskonstellation ist darauf zurückzuführen, dass die Behaltensleistung ein zusammengesetztes Maß aus Lern- und Abrufleistung ist. Die sich daraus ergebende Interdependenz führt dazu, dass bei

verschlechtertem Erwerb und konstanter verzögerter Abrufleistung die Behaltensleistung zwangsläufig besser ausfällt.

Negative Einflüsse der depressiven Komorbidität bei Temporallappenepilepsie auf verschiedene kognitive Domänen, darunter auch Gedächtnisfunktionen, sind zwar beschrieben worden (Paradiso et al., 2001), allerdings existieren auch Studien, die keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen depressiver Komorbidität und kognitiven Defiziten aufzeigen konnten (Helmstaedter, Sonntag-Dillender, Hoppe & Elger, 2004b; Tracy et al., 2007). In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit (Busch et al., 2011) wurde eine *präoperativ* bestehende depressive Symptomatik mit größeren verbalen Gedächtnisverlusten nach linkstemporalem epilepsiechirurgischem Eingriff in Verbindung gebracht. Die Autoren der Studie sehen in der depressiven Symptomatik einen Marker für eine reduzierte Reservekapazität.

Die invasive Ableitung mit Streifenelektroden war mit größeren postoperativen Einbußen der eher neokortikal medierten verbalen Lernleistung assoziiert, die invasive Ableitung über bilateral implantierte hippocampale Tiefenelektroden mit einer größeren Abnahme der primär temporomesial medierten freien verbalen Abrufleistung. Auf den ersten Blick steht dieses Resultat im Konflikt zu den Ergebnissen von Fernandez et al. (1997), die keine Zunahme verbaler Gedächtnisdefizite durch bilaterale hippocampale Tiefenelektroden verzeichnen konnten. Allerdings verglichen die Autoren in ihrer Studie Patienten miteinander, die sich einem rechtstemporalen Eingriff unterzogen haben und zuvor im Rahmen der prächirurgischen Abklärung entweder nichtinvasiv oder invasiv mittels hippocampaler Tiefenelektroden abgeleitet wurden. Folglich wurde der Effekt der Implantation der Tiefenelektrode in den nach der Operation verbleibenden linken, nicht-pathologischen Hippocampus untersucht. Komplementär hierzu war in der vorliegenden Arbeit die Implantation einer Tiefenelektrode innerhalb des postoperativ verbleibenden rechten Hippocampus mit mehr postoperativen Einbußen assoziiert. Gleissner et al. (2002b) wählten ein Studiendesign wie Fernandez et al. (1997) und fanden in einer deutlich größeren Stichprobe eine stärkere Abnahme der verbalen Rekognitionsleistung nach rechtsseitiger selektiver Amygdalohippokampektomie bei Patienten mit zuvor bilateral implantierten hippocampalen Tiefenelektroden. Einschränkend ist für alle drei Studien

festzuhalten, dass die neuropsychologische Reevaluation erst nach der epilepsiechirurgischen Behandlung erfolgte und nicht nach Implantation, sodass etwaige Effekte der Implantation mit derartigen Studiendesigns letztlich nicht nachweisbar sind. Hinzu kommt, dass mit der Indikation zur bilateralen Implantation von hippocampalen Tiefenelektroden auch bitemporale Auffälligkeiten zugrunde gelegen haben dürften. Bedingt durch eine bitemporale Pathologie würden die zur Operation kontralateralen Strukturen eine geringere Reservekapazität aufweisen, wodurch sich die oben dargestellten Ergebnisse alternativ erklären ließen.

Für die postoperative Veränderung der figuralen Lernleistung war die Dauer der Epilepsie von Bedeutung. Mit längerer Dauer zeigten sich größere postoperative Verluste. Die Bedeutung der Erkrankungsdauer für das postoperative Gedächtnis*outcome* könnte über eine geringere Reservekapazität vermittelt sein. So fanden Jokeit und Ebner (2002) in zwei querschnittlichen Untersuchungen einen Effekt der Dauer der Epilepsie auf das Intelligenzniveau. In Anbetracht der Interdependenz von chronologischem Alter, dem Beginn und der Dauer der Epilepsie ist festzuhalten, dass ein frühes Alter bei Erkrankungsbeginn von Bedeutung für die Reifung und Entwicklung und damit auch für das Intelligenzniveau ist (Hermann et al., 2002; Kaaden et al., 2011).

Der Grad der Verschlechterung der figuralen Rekognitionsleistung wurde durch postoperativ persistierende epileptische Anfälle und durch eine postoperative depressive Symptomatik erklärt. Die figurale Wiedererkennensleistung ist damit der einzige Gedächtnisparameter, für den die postoperative Anfallskontrolle von Bedeutung war. Dass für die postoperativen Veränderungen der anderen Gedächtnisleistungen die Anfallskontrolle nicht von Relevanz zu sein scheint, könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich nach erfolgreicher epilepsiechirurgischer Behandlung der Temporallappenepilepsie zunächst extratemporale Funktionen erholen und erst langfristig temporal assoziierte Funktionen profitieren (Helmstaedter et al., 2003). Allerdings konnte in einer Studie von Tanriverdi (2010) gezeigt werden, dass bereits Gedächtnisveränderungen, die zwölf Monate nach erfolgter Temporallappenresektion beobachtet wurden, von der postoperativen Anfallskontrolle abhängen.

Wenngleich die vorliegende Studie einen großen Teil der in der Literatur identifizierten Einflussfaktoren auf die postoperativen mnestischen Leistungsveränderungen berücksichtigt (vgl. **Abschnitt 2.3.2**), ist kritisch anzumerken, dass keine Daten zum Resektionsausmaß (Helmstaedter et al., 2011b) oder möglichen Kollateralschäden (Helmstaedter et al., 2004c) vorlagen, die in die Analyse hätten eingehen können.

Die neuropsychologische Verlaufskontrolle wurde ein Jahr nach dem epilepsiechirurgischen Eingriff durchgeführt, zu einem Zeitpunkt, an dem die postoperativen Leistungsveränderungen ein stabiles Niveau erreicht haben sollten (Gleissner et al., 2005). Dennoch ist nicht auszuschließen, dass langfristig weitere relevante Veränderungen der Gedächtnisleistungen auftreten, wenngleich die Studienlage diesbezüglich uneinheitlich erscheint (Alpherts, Vermeulen, van Rijen, da Silva & van Veelen, 2006; Andersson-Roswall, Engman, Samuelsson & Malmgren, 2010; Helmstaedter et al., 2003; Rausch et al., 2003). Für mnestische Veränderungen im Langzeitverlauf scheinen die Seneszenz, die Reservekapazität und die Anfallskontrolle entscheidende Faktoren zu sein.

Die Prädiktion der zu erwartenden individuellen postoperativen Veränderungen kognitiver Leistungen ist von hoher Bedeutung für die Entscheidung für oder gegen einen elektiven epilepsiechirurgischen Eingriff. Übergeordnete Determinanten des postoperativen kognitiven *Outcomes* sind die funktionelle Integrität der von dem Eingriff betroffenen Strukturen, die kognitive Reservekapazität und die postoperative Anfallskontrolle (siehe **Abschnitt 2.3.2**).

Die vorliegende Arbeit untermauert die Bedeutung des pathologischen Status des zu resezierenden linken Hippocampus für die postoperative Veränderung verbaler Gedächtnisleistungen. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die *präoperative* verbale Gedächtnisleistung bei typischer Hemisphärendominanz für Sprach- und Gedächtnisprozesse einen validen Marker für die Integrität des linken Hippocampus darstellt. Diese Ergebniskonstellation verdeutlicht, warum sich das präoperative

neuropsychologische Ausgangsniveau als robuster Prädiktor für das postoperative *Outcome* erweist (vgl. Helmstaedter, 2004).

Da neuronale Nervenzelldichten erst postoperativ im Rahmen der neuropathologischen Untersuchung bestimmt werden können, lagen ausschließlich Informationen zur Integrität des resezierten Hippocampus vor. Nur für einen Teil der Stichprobe waren auch volumetrische Daten des kontralateralen Hippocampus verfügbar, der im Vergleich zu gesunden Kontrollen volumengemindert ausfiel und damit möglicherweise auf weitreichendere Veränderungen jenseits der ipsilateralen temporomesialen Pathologie verweist, wie sie bereits mit verschiedenen Verfahren aufgezeigt wurden (Babb, 1991; Gross, 2011; Incisa della Rocchetta et al., 1995; Thom et al., 2009). Die Relevanz rechtstemporomesialer Strukturen für die prä- und postoperative verbale Gedächtnisleistung bei Patienten mit linkstemporaler Epilepsie wurde in Studien dargelegt, die mit intrakraniellen Ableitungen (Grunwald et al., 1998b) und funktioneller Bildgebung (Richardson et al., 2003) gearbeitet haben.

Die Weiterentwicklung neuroradiologischer Verfahren erlaubt immer präzisere in vivo Darstellungen der hippokampalen Strukturen (Eriksson et al., 2008), sodass der pathologische Status temporomesialer Strukturen zu einem gewissen Grad bereits präoperativ bestimmt werden kann. Zusätzliche Informationen zum Schweregrad der hippokampalen Schädigung können aus quantitativen Verfahren wie der MR-Spektroskopie (Hammen et al., 2008), der Volumetrie (Mueller et al., 2009b) und der Relaxometrie (von Oertzen et al., 2002) gewonnen werden.

Trotz ihrer Schlüsselrolle bei deklarativen Gedächtnisprozessen ist die hippokampale Formation nur ein Element eines weitreichenden neuronalen Netzwerks, das der menschlichen Lern- und Merkfähigkeit zugrunde liegt (Tulving & Markowitsch, 1997). Es ist daher anzunehmen, dass eine präoperative Bestimmung der funktionellen und strukturellen Integrität des gesamten Netzwerks eine präzisere Vorhersage des postoperativen mnestischen *Outcomes* erlauben würde als die alleinige Evaluation des zu resezierenden Gewebes (vgl. Wagner et al., 2007), insbesondere in Anbetracht einer möglichen Reorganisation (Gleissner et al., 2002a; Powell et al., 2007; Richardson et al., 2003; Wood et al., 1999). Eine präzise Analyse des dem Gedächtnis zugrunde liegenden, individuellen neuronalen Netzwerks könnte zukünftig

durch die gezielte Kombination von verschiedenen funktionellen und strukturellen Methoden erreicht werden (Bonelli et al., 2010; Diehl et al., 2008; Lineweaver et al., 2006; Pelletier, Sauerwein, Lepore, Saint-Amour & Lassonde, 2007; Sawrie et al., 2001). Entscheidend wird sein, ob es gelingen wird, zuverlässige Prognosen für individuelle Patienten aufzustellen (vgl. Stroup et al., 2003).

Von methodischer Seite untermauern die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die klinische Validität des VLMT (Helmstaedter et al., 2001), der im deutschsprachigen Raum das am häufigsten eingesetzte Gedächtnismaß in der Epileptologie repräsentiert (Witt & Helmstaedter, 2009). Bei typischer Hemisphärendominanz sind der Erwerb und insbesondere der freie verzögerte Abruf valide Marker für den Grad der linkshemisphärischen hippokampalen Pathologie. Im Einklang hiermit wird im VLMT-Manual (Helmstaedter et al., 2001) der freie verzögerte Abruf als sensitivster Parameter zur Diagnose eines verbalen Gedächtnisdefizites beschrieben. Gleichzeitig wird jedoch darauf hingewiesen, dass die absolute freie Abrufleistung nach Retentionsintervall zu stark von der Erwerbsleistung abhängt und daher differenzialdiagnostisch die Behaltensleistung (der Verlust über die Zeit) von größerer Bedeutung ist. Die Behaltensleistung im VLMT war jedoch nicht mit der *hippokampalen Integrität* korreliert. Als mögliche Erklärung lässt sich anführen, dass dieser Gedächtnisparameter ein zusammengesetztes Maß ist und damit per se eine schlechtere Reliabilität aufweist. Ferner war nicht nur die freie verzögerte Abrufleistung sondern auch die Lernleistung ein valider Marker der hippokampalen Integrität, sodass anzunehmen ist, dass bei der Relativierung der Abrufleistung an der Lernleistung entscheidende Informationen verloren gehen.

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Gedächtnismaße scheinen keine validen Marker für den pathologischen Status des rechten Hippocampus zu sein. Nichtsdestotrotz zeigten die untersuchten Patienten mit rechtstemporomesialer Temporallappenepilepsie eine signifikant schlechtere präoperative Figuralgedächtnisleistung als Patienten mit linkstemporomesialer Pathologie. Aus dieser Befundkonstellation ergeben sich Hinweise darauf, dass die Gedächtnisleistung im DCS-R von extrahippokampalen rechtstemporalen Strukturen abhängt. Weitere

Unterstützung erhält diese Annahme durch die Ergebnisse von Helmstaedter et al. (2008), die ein schlechteres figürliches Gedächtnisoutcome (DCS-R) nach rechtsseitiger Amygdalohippokampektomie mit Temporalpolresektion im Vergleich zur rechtshemisphärischen selektiven Amygdalohippokampektomie mit transylvischem Zugang demonstrieren konnten, was auf eine besondere Bedeutung anteriorer neokortikaler Abschnitte des rechten Temporallappens für figurale Gedächtnisleistungen verweist. Interessant für zukünftige Studien wäre der Vergleich der postoperativen Veränderung figuraler Gedächtnisleistungen bei Patienten mit rechtsseitiger, hippocampal begrenzter Pathologie, die – analog zu dem von Helmstaedter et al. (1996) verwendeten Studiendesign – entweder eine selektive Amygdalohippokampektomie oder eine Standard-2/3-Resektion des Temporallappens erhielten.

Bisherige Studien zu prä- und postoperativen nonverbalen Gedächtnisleistungen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie ergaben inkonsistente Befunde hinsichtlich der Bedeutung der Läsions- bzw. Operationsseite (Glikmann-Johnston et al., 2008; Lee et al., 2002; McDermid Vaz, 2004). Mögliche Gründe für die Heterogenität der Ergebnisse bestehen in unterschiedlichen Stichprobenzusammensetzungen, der fehlenden Berücksichtigung der Sprachdominanz und in der Verwendung unterschiedlicher Gedächtnismaße mit unterschiedlichen kognitiven Anforderungen. So konnte gezeigt werden, dass der Grad der Verbalisierbarkeit des verwendeten Gedächtnismaterials und die damit assoziierte Beteiligung der linken, sprachdominanten Hemisphäre einen möglichen konfundierenden Faktor darstellt (Golby et al., 2001; Helmstaedter et al., 1995). Folglich können auch linkstemporale Pathologien und Resektionen mit Defiziten in nonverbalen Gedächtnismaßen einhergehen (Glikmann-Johnston et al., 2008; McConley et al., 2008; Sherman et al., 2011). Andererseits können rechtstemporomesiale Pathologien und deren epilepsiechirurgische Behandlung auch zu verbalen Gedächtnisdefiziten führen (Dobbins, Kroll, Tulving, Knight & Gazzaniga, 1998; Sherman et al., 2011), sodass das Modell materialspezifischer Gedächtnisdefizite bei unilateralen Läsionen temporomesialer Strukturen zunehmend in die Kritik gerät (Glikmann-Johnston et al., 2008; Saling, 2009). Saling (2009) konstatiert, dass neben der verbalen oder

nonverbalen Natur der Gedächtnisstimuli insbesondere die spezifischen kognitiven Anforderungen („cognitive architecture“) der verwendeten Gedächtnisaufgabe eine entscheidende Rolle spielen („task-specificity“). Dies würde auch die unterschiedliche Sensitivität und Spezifität verschiedener verbaler Gedächtnistests gegenüber linkstemporalen Pathologien erklären (Helmstaedter, Wietzke & Lutz, 2009; Loring et al., 2008). Insbesondere Gedächtnisaufgaben, die eine assoziative Verknüpfung von semantisch unabhängigen verbalen Stimuli und deren Abruf nach Retention verlangen, scheinen von linkstemporalen Strukturen abzuhängen (Saling, 2009). Während also bereits neuropsychologische Marker für die Integrität des linken Hippocampus identifiziert wurden, stellt sich weiterhin die Frage nach sensiblen und spezifischen Testverfahren für rechts-hippokampale Dysfunktionen.



## 7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss hippokampaler Nervenzelldichten auf präoperative deklarative Gedächtnisleistungen und deren Veränderung nach epilepsiechirurgischer Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie untersucht. Die neuropathologische Bestimmung der Nervenzelldichten in verschiedenen Subregionen des Hippocampus (Cornu ammonis, CA1-CA4, Gyrus dentatus internus und externus) erfolgte bei insgesamt 104 Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie, von denen sich 53 (51%) einem links- und 51 (49%) einem rechtstemporalen Eingriff unterzogen hatten. Die prä- und postoperative neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik bestand in der Erfassung verbaler (VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) und figuraler (DCS-R, Diagnosticum für Cerebralschädigung in revidierter Fassung) mnestischer Leistungen.

Hypothesenkonform korrelierten die Nervenzelldichten des linken Hippocampus mit präoperativen verbalen Gedächtnisleistungen und deren postoperativen Veränderungen. Ein höherer Zellverlust ging hierbei mit einer schlechteren präoperativen Leistung sowie geringeren postoperativen Leistungseinbußen einher. Für diesen Zusammenhang konnte ein moderierender Effekt der Hemisphärendominanz für Sprach- und Gedächtnisprozesse bestätigt werden. Hinweise auf eine besondere Rolle bestimmter Subregionen des Hippocampus für verschiedene Aspekte des Verbalgedächtnisses fanden sich nicht. Vielmehr verwiesen die Analysen auf die Bedeutung der Gesamtintegrität des Hippocampus. Die hippokampalen Nervenzelldichten standen in keinem Zusammenhang zu präoperativen figuralen Gedächtnisleistungen und deren postoperativen Veränderungen.

Vor dem Hintergrund des multifaktoriellen Modells kognitiver Störungen bei symptomatischen Epilepsien lässt sich festhalten, dass allein der Grad der hippokampalen Pathologie bei linkstemporalmesialer Epilepsie bis zu einem Drittel der beobachteten Leistungsunterschiede im Verbalgedächtnis erklärt. Jenseits der hippokampalen Pathologie konnten weitere Einflussfaktoren unter klinischen und

demographischen Variablen identifiziert werden, die zusammen weniger als ein Fünftel der Varianz aufklären.

Der gefundene Zusammenhang zwischen dem Grad der hippocampalen Pathologie und der Veränderung verbaler Gedächtnisleistungen nach linkstemporaler Operation offenbart die Bedeutung der strukturellen und funktionellen Integrität des zu resezierenden Gewebes.

Von methodischer Seite untermauern die Ergebnisse die klinische Validität des VLMT hinsichtlich der Sensitivität gegenüber hippocampalen Pathologien der linken, sprachdominanten Hemisphäre. Auch wenn die Ergebnisse bestätigen, dass das DCS-R sensitiv gegenüber rechtstemporalen Funktionsstörungen ist, scheint das Verfahren nicht den Grad einer rechtshippokampalen Pathologie abzubilden.

## 8 Literaturverzeichnis

- Addis, D. R. & Schacter, D. L. (2008). Constructive episodic simulation: temporal distance and detail of past and future events modulate hippocampal engagement. *Hippocampus*, 18(2), 227-237.
- Aikiä, M., Salmenperä, T., Partanen, K. & Kälviäinen, R. (2001). Verbal Memory in Newly Diagnosed Patients and Patients with Chronic Left Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 2(1), 20-27.
- Aldenkamp, A. P. (2001). Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia*, 42(S1), 46-51.
- Alpherts, W. C., Vermeulen, J., van Rijen, P. C., da Silva, F. H. & van Veelen, C. W. (2006). Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery?: A 6-year multiple assessments follow-up study. *Neurology*, 67(4), 626-631.
- Altman, J. (1962). Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135, 1127-1128.
- Alvarez, P. & Squire, L. R. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(15), 7041-7045.
- Amaral, D. G. (1978). A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 182(4), 851-914.
- Andersson-Roswall, L., Engman, E., Samuelsson, H. & Malmgren, K. (2010). Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. *Neurology*, 74(24), 1977-1985.
- Armstrong, D. D. (1993). The neuropathology of temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 52(5), 433-443.
- Aroniadou-Anderjaska, V., Fritsch, B., Qashu, F. & Braga, M. (2008). Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Research*, 78(2-3), 102-116.
- Arruda, F., Cendes, F., Andermann, F., Dubeau, F., Villemure, J. G., Jones-Gotman, M., Poulin, N., Arnold, D. L. & Olivier, A. (1996). Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Annals of Neurology*, 40(3), 446-450.
- Babb, T. L. (1991). Bilateral pathological damage in temporal lobe epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 18(S4), 645-648.

- Babb, T. L. (1999). Synaptic reorganizations in human and rat hippocampal epilepsy. *Advances in Neurology*, 79, 763-779.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Bähr, M. & Frotscher, M. (2009). *Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie - Funktion - Klinik* (9. überarb. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Baxendale, S., Thompson, P. J. & Duncan, J. S. (2008). The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia*, 49(4), 715-720; discussion 720-715.
- Baxendale, S. A., Thompson, P. J. & Kitchen, N. D. (2000). Postoperative hippocampal remnant shrinkage and memory decline: a dynamic process. *Neurology*, 55(2), 243-249.
- Baxendale, S. A., Van Paesschen, W., Thompson, P. J., Duncan, J. S., Harkness, W. F. & Shorvon, S. D. (1998). Hippocampal cell loss and gliosis: relationship to preoperative and postoperative memory function. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 11(1), 12-21.
- Bayley, P. J., Hopkins, R. O. & Squire, L. R. (2003). Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions. *Neuron*, 38(1), 135-144.
- Beck, H., Goussakov, I. V., Lie, A., Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (2000). Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *Journal of Neuroscience*, 20(18), 7080-7086.
- Bell, B. D. & Giovagnoli, A. R. (2007). Recent innovative studies of memory in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology Review*, 17(4), 455-476.
- Benbadis, S. R. (2010). No, we should not treat the EEG because most EEGs read as epileptiform are really normal. *Epilepsy and Behavior*, 17(1), 134-134.
- Berg, A. T. (2008). The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 21(2), 173-178.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P. & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676-685.

- Beyenburg, S., Dennig, D., Ebner, A., Elger, C. E., Krämer, G., Mamoli, B., Runge, U., Schmidt, D., Stefan, H. & Steinhoff, B. (2008). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In H. C. Diener, N. Putzki & Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (4. überarb. Aufl.). Stuttgart; New York: Thieme Verlag.
- Binnie, C. D. (2003). Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *The Lancet Neurology*, 2(12), 725-730.
- Blackstad, T. W. (1956). Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. *Journal of Comparative Neurology*, 105(3), 417-537.
- Blümcke, I. (2007). Eine neue klinisch-neuropathologische Klassifikation der mesialen Temporallappensklerose. *Zeitschrift für Epileptologie*, 20(3), 129-133.
- Blümcke, I., Beck, H., Lie, A. A. & Wiestler, O. D. (1999). Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 36(2-3), 205-223.
- Blümcke, I., Kistner, I., Clusmann, H., Schramm, J., Becker, A. J., Elger, C. E., Bien, C. G., Merschhemke, M., Meencke, H.-J., Lehmann, T., Buchfelder, M., Weigel, D., Buslei, R., Stefan, H., Pauli, E. & Hildebrandt, M. (2009). Towards a clinico-pathological classification of granule cell dispersion in human mesial temporal lobe epilepsies. *Acta Neuropathologica*, 117(5), 535-544.
- Blümcke, I., Pauli, E., Clusmann, H., Schramm, J., Becker, A., Elger, C., Merschhemke, M., Meencke, H.-J., Lehmann, T., Deimling, A., Scheiwe, C., Zentner, J., Volk, B., Romstöck, J., Stefan, H. & Hildebrandt, M. (2007). A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 113(3), 235-244.
- Blümcke, I., Thom, M. & Wiestler, O. D. (2002). Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathology*, 12(2), 199-211.
- Blumer, D. (1999). Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*, 53(5 Suppl 2), S9-12.
- Blumer, D., Montouris, G. & Davies, K. (2004). The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 5(6), 826-840.

- Bonelli, S. B., Powell, R. H. W., Yogarajah, M., Samson, R. S., Symms, M. R., Thompson, P. J., Koepp, M. J. & Duncan, J. S. (2010). Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain*, 133(4), 1186-1199.
- Bootsma, H. P., Ricker, L., Hekster, Y. A., Hulsman, J., Lambrechts, D., Majoie, M., Schellekens, A., de Krom, M. & Aldenkamp, A. P. (2009). The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure*, 18(5), 327-331.
- Bouchet, C. & Cazauvieilh, Y. (1825). De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale recherches sur la nature et le siège de ces deux maladies - mémoire qui a remporté le prix au concours établi par M. Esquirol *Archives générales de Médecine*, 9, 510–542.
- Brown, R. E. & Milner, P. M. (2003). The legacy of Donald O. Hebb: more than the Hebb synapse. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(12), 1013-1019.
- Buckner, R. L. (2010). The Role of the Hippocampus in Prediction and Imagination. *Annual Review of Psychology*, 61(1), 27-48.
- Burgess, N. (2008). Spatial Cognition and the Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 77-97.
- Burgess, N., Maguire, E. A. & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625-641.
- Busch, R. M., Dulay, M. F., Kim, K. H., Chapin, J. S., Jehi, L., Kalman, C. C., Naugle, R. I. & Najm, I. M. (2011). Pre-Surgical Mood Predicts Memory Decline after Anterior Temporal Lobe Resection for Epilepsy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(8), 739-745.
- Butler, C. R., Bhaduri, A., Acosta-Cabronero, J., Nestor, P. J., Kapur, N., Graham, K. S., Hodges, J. R. & Zeman, A. Z. (2009). Transient epileptic amnesia: regional brain atrophy and its relationship to memory deficits. *Brain*, 132(2), 357-368.
- Butler, C. R. & Zeman, A. Z. (2008). Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain*, 131(9), 2243-2263.
- Chelune, G. J. (1995). Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10(5), 413-432.
- Cheung, M. C., Chan, A. S., Chan, Y. L., Lam, J. M. & Lam, W. (2006). Effects of illness duration on memory processing of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47(8), 1320-1328.

- Clusmann, H., Schramm, J., Kral, T., Helmstaedter, C., Ostertun, B., Fimmers, R., Haun, D. & Elger, C. E. (2002). Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 97(5), 1131-1141.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22(4), 489-501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30(4), 389-399.
- Coras, R., Siebzehnrbuhl, F. A., Pauli, E., Huttner, H. B., Njunting, M., Kobow, K., Villmann, C., Hahnen, E., Neuhuber, W., Weigel, D., Buchfelder, M., Stefan, H., Beck, H., Steindler, D. A. & Blumcke, I. (2010). Low proliferation and differentiation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans. *Brain*, 133(11), 3359-3372.
- Dannhardt, G. & Kiefer, W. (2007). Antiepileptika – Wirkprinzipien und strukturelle Parameter. Wissenswertes zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. *Pharmazie in Unserer Zeit*, 36(4), 270-281.
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S. & Cabeza, R. (2006). Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *Journal of Neurophysiology*, 96(4), 1902-1911.
- Davies, K. G., Bell, B. D., Bush, A. J. & Wyler, A. R. (1998). Prediction of verbal memory loss in individuals after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, 39(8), 820-828.
- De Renzi, E. & Lucchelli, F. (1993). Dense retrograde amnesia, intact learning capability and abnormal forgetting rate: a consolidation deficit? *Cortex*, 29(3), 449-466.
- Devinsky, O. & Najjar, S. (1999). Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*, 53(5 Suppl 2), S13-25.
- Diehl, B., Busch, R. M., Duncan, J. S., Piao, Z., Tkach, J. & Lüders, H. O. (2008). Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8), 1409-1418.
- Diekelmann, S. & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114-126.

- Dobbins, I. G., Kroll, N. E., Tulving, E., Knight, R. T. & Gazzaniga, M. S. (1998). Unilateral medial temporal lobe memory impairment: type deficit, function deficit, or both? *Neuropsychologia*, 36(2), 115-127.
- Dolan, R. J. & Fletcher, P. C. (1997). Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature*, 388(6642), 582-585.
- Draganski, B. (2006). Temporal and Spatial Dynamics of Brain Structure Changes during Extensive Learning. *Journal of Neuroscience*, 26(23), 6314-6317.
- Dreyer, B. M. (2009). *Studie zur Untersuchung der Gedächtnisveränderungen im Alter mit der Normierung des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests an Menschen höheren Alters*. Dissertation, Universität Bonn, Bonn.
- Dubé, C. M., Brewster, A. L. & Baram, T. Z. (2009). Febrile seizures: Mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain and Development*, 31(5), 366-371.
- Dudai, Y. (2004). The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annual Review of Psychology*, 55(1), 51-86.
- Dupont, S., Croize, A. C., Semah, F., Hasboun, D., Samson, Y., Clemenceau, S. & Baulac, M. (2001). Is amygdalohippocampectomy really selective in medial temporal lobe epilepsy? A study using positron emission tomography with (18)fluorodeoxyglucose. *Epilepsia*, 42(6), 731-740.
- Duvernoy, H. M. (2005). *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Section with MRI* (3. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Dvorak-Carbone, H. & Schuman, E. M. (1999). Long-term depression of temporoammonic-CA1 hippocampal synaptic transmission. *Journal of Neurophysiology*, 81(3), 1036-1044.
- Ebert, U., Brandt, C. & Löscher, W. (2002). Delayed sclerosis, neuroprotection, and limbic epileptogenesis after status epilepticus in the rat. *Epilepsia*, 43(S5), 86-95.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P. & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 123-152.
- Ekinci, O., Titus, J. B., Rodopman, A. A., Berkem, M. & Trevathan, E. (2009). Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy and Behavior*, 14(1), 8-18.



- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L. & Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 425(6954), 184-188.
- El Bahh, B., Lespinet, V., Lurton, D., Coussemacq, M., Le Gal La Salle, G. & Rougier, A. (1999). Correlations between granule cell dispersion, mossy fiber sprouting, and hippocampal cell loss in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 40(10), 1393-1401.
- El Falougy, H. & Benuska, J. (2006). History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. *Bratislavské Lekárske Listy*, 107(4), 103-106.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C. & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), 663-672.
- Engel, J. (2001). Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What Have We Learned? *The Neuroscientist*, 7(4), 340-352.
- Engel, J. (2004). The goal of epilepsy therapy: no seizures, no side effects, as soon as possible. *CNS Spectr*, 9(2), 95-97.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A. & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317.
- Eriksson, S. H., Thom, M., Bartlett, P. A., Symms, M. R., McEvoy, A. W., Sisodiya, S. M. & Duncan, J. S. (2008). PROPELLER MRI visualizes detailed pathology of hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 49(1), 33-39.
- Everts, R., Harvey, A. S., Lillywhite, L., Wrennall, J., Abbott, D. F., Gonzalez, L., Kean, M., Jackson, G. D. & Anderson, V. (2010). Language lateralization correlates with verbal memory performance in children with focal epilepsy. *Epilepsia*, 51(4), 627-638.
- Fernandez, G., Hufnagel, A., Van Roost, D., Helmstaedter, C., Wolf, H. K., Zentner, J., Schramm, J. & Elger, C. E. (1997). Safety of intrahippocampal depth electrodes for presurgical evaluation of patients with intractable epilepsy. *Epilepsia*, 38(8), 922-929.
- Frankland, P. W. & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(2), 119-130.
- French, J. A., Williamson, P. D., Thadani, V. M., Darcey, T. M., Mattson, R. H., Spencer, S. S. & Spencer, D. D. (1993). Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Annals of Neurology*, 34(6), 774-780.

- Fritz, N. E. (2009). *Bedingungen und Konsequenzen atypischer Sprachdominanz für Sprache bei linkshemisphärischer Epilepsie*. Inaugural-Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn.
- Gardiner, M. (2005). Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 46(S9), 15-20.
- Gates, J. R. & Cruz-Rodriguez, R. (1990). Mesial temporal sclerosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Epilepsia*, 31(S3), S55-66.
- Gilboa, A., Winocur, G., Grady, C. L., Hevenor, S. J. & Moscovitch, M. (2004). Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cerebral Cortex*, 14(11), 1214-1225.
- Gleissner, U., Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 65(5), 665-669.
- Gleissner, U., Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (2002a). Memory reorganization in adult brain: observations in three patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 48(3), 229-234.
- Gleissner, U., Helmstaedter, C., Kurthen, M. & Elger, C. E. (1997). Evidence of very fast memory consolidation: an intracarotid amytal study. *Neuroreport*, 8(13), 2893-2896.
- Gleissner, U., Helmstaedter, C., Schramm, J. & Elger, C. E. (2002b). Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 43(1), 87-95.
- Gleissner, U., Helmstaedter, C., Schramm, J. & Elger, C. E. (2004). Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia*, 45(8), 960-962.
- Gleissner, U., Sassen, R., Schramm, J., Elger, C. E. & Helmstaedter, C. (2005). Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain*, 128(12), 2822-2829.
- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M. M., Chen, J., Cooper, K. A., Beare, R. J. & Reutens, D. C. (2008). Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain*, 131(11), 3006-3018.
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., Spencer, D., Desmond, J. E., Aron, A. P. & Gabrieli, J. D. (2001). Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*, 124(9), 1841-1854.

- Gould, E. (2007). How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(6), 481-488.
- Gross, D. W. (2011). Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 52(S4), 32-34.
- Grunwald, T., Lehnertz, K., Heinze, H. J., Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1998a). Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(6), 3193-3197.
- Grunwald, T., Lehnertz, K., Helmstaedter, C., Kutas, M., Pezer, N., Kurthen, M., Van Roost, D. & Elger, C. E. (1998b). Limbic ERPs predict verbal memory after left-sided hippocampectomy. *Neuroreport*, 9(15), 3375-3378.
- Grunwald, T., Lehnertz, K., Pezer, N., Kurthen, M., Van Roost, D., Schramm, J. & Elger, C. E. (1999). Prediction of postoperative seizure control by hippocampal event-related potentials. *Epilepsia*, 40(3), 303-306.
- Gurnett, C. A. & Hadera, P. (2007). New ideas in epilepsy genetics: novel epilepsy genes, copy number alterations, and gene regulation. *Archives of Neurology*, 64(3), 324-328.
- Hammen, T., Hildebrandt, M., Stadlbauer, A., Doelken, M., Engelhorn, T., Kerling, F., Kasper, B., Romstoeck, J., Ganslandt, O., Nimsky, C., Blumcke, I., Doerfler, A. & Stefan, H. (2008). Non-invasive detection of hippocampal sclerosis: correlation between metabolite alterations detected by (1)H-MRS and neuropathology. *NMR in Biomedicine*, 21(6), 545-552.
- Harden, C. L., Meador, K. J., Pennell, P. B., Hauser, W. A., Gronseth, G. S., French, J. A., Wiebe, S., Thurman, D., Koppel, B. S., Kaplan, P. W., Robinson, J. N., Hopp, J., Ting, T. Y., Gidal, B., Hovinga, C. A., Wilner, A. N., Vazquez, B., Holmes, L., Krumholz, A., Finnell, R., Hirtz, D. & Le Guen, C. (2009). Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 50(5), 1237-1246.
- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P. & Deisinger, K. (2000). *WMS-R - Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler-Memory-Scale*. Göttingen: Hogrefe.
- Hashiguchi, K., Morioka, T., Murakami, N., Suzuki, S. O., Hiwatashi, A., Yoshiura, T. & Sasaki, T. (2010). Utility of 3-T FLAIR and 3D short tau inversion recovery MR imaging in the

- preoperative diagnosis of hippocampal sclerosis: direct comparison with 1.5-T FLAIR MR imaging. *Epilepsia*, 51(9), 1820-1828.
- Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. D. & Maguire, E. A. (2007). Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(5), 1726-1731.
- Helmstaedter, C. (1999a). Sex Differences in Material-specific Cognitive Functions Related to Language Dominance: An Intracarotid Amobarbital Study in Left Temporal Lobe Epilepsy. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 4(1), 51-63.
- Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Progress in Brain Research*, 135, 439-453.
- Helmstaedter, C. (2004). Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, 5(S1), S45-55.
- Helmstaedter, C. (2009). Neuropsychologie bei Epilepsie. In W. Sturm, M. Herrmann & T. F. Münte (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (2. Aufl.). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Helmstaedter, C. (2010). The WADA test: Lessons on language dominance and change of clinical indication with improvements in the diagnosis and surgical treatment of epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 17(4), 585.
- Helmstaedter, C., Brosch, T., Kurthen, M. & Elger, C. E. (2004a). The impact of sex and language dominance on material-specific memory before and after left temporal lobe surgery. *Brain*, 127(7), 1518-1525.
- Helmstaedter, C. & Durwen, H. F. (1990). VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 141(1), 21-30.
- Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1996). Cognitive consequences of two-thirds anterior temporal lobectomy on verbal memory in 144 patients: a three-month follow-up study. *Epilepsia*, 37(2), 171-180.
- Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1998). Functional plasticity after left anterior temporal lobectomy: reconstitution and compensation of verbal memory functions. *Epilepsia*, 39(4), 399-406.

- Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1999). The phantom of progressive dementia in epilepsy. *Lancet*, 354(9196), 2133-2134.
- Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (2009). Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*, 132(10), 2822-2830.
- Helmstaedter, C., Elger, C. E., Hufnagel, A., Zentner, J. & Schramm, J. (1996). Different effects of left anterior temporal lobectomy, selective amygdalohippocampectomy, and temporal cortical lesionectomy on verbal learning, memory, and recognition. *Journal of Epilepsy*, 9(1), 39-45.
- Helmstaedter, C., Elger, C. E. & Lendt, M. (1994a). Postictal courses of cognitive deficits in focal epilepsies. *Epilepsia*, 35(5), 1073-1078.
- Helmstaedter, C., Fritz, N. E., Gonzalez Perez, P. A., Elger, C. E. & Weber, B. (2006). Shift-back of right into left hemisphere language dominance after control of epileptic seizures: evidence for epilepsy driven functional cerebral organization. *Epilepsy Research*, 70(2-3), 257-262.
- Helmstaedter, C., Grunwald, T., Lehnertz, K., Gleissner, U. & Elger, C. E. (1997a). Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain and Cognition*, 35(1), 110-131.
- Helmstaedter, C., Hauff, M. & Elger, C. E. (1998). Ecological Validity of List-Learning Tests and Self-Reported Memory in Healthy Individuals and Those with Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 365-375.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D. B. & Elger, C. E. (1994b). Right hemisphere restitution of language and memory functions in right hemisphere language-dominant patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain*, 117(4), 729-737.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D. B. & Elger, C. E. (1997b). Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain and Cognition*, 33(2), 135-150.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M. & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 54(4), 425-432.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beltz Test GmbH.

- Helmstaedter, C., Petzold, I. & Bien, C. G. (2011a). The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery - Results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 52(8), 1402-1408.
- Helmstaedter, C., Pohl, C. & Elger, C. E. (1995). Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 31(2), 345-355.
- Helmstaedter, C., Pohl, C., Hufnagel, A. & Elger, C. E. (1991). Visual learning deficits in nonresected patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 27(4), 547-555.
- Helmstaedter, C., Reuber, M. & Elger, C. C. E. (2002). Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Annals of Neurology*, 52(1), 89-94.
- Helmstaedter, C., Richter, S., Röske, S., Oltmanns, F., Schramm, J. & Lehmann, T.-N. (2008). Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(1), 88-97.
- Helmstaedter, C., Roeske, S., Kaaden, S., Elger, C. E. & Schramm, J. (2011b). Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(12), 1375-1381.
- Helmstaedter, C., Schramm, J. & Elger, C. E. (2007). 15 years epilepsy surgery in Bonn: cognitive and seizure outcome. *Epilepsia*, 48, 14-14.
- Helmstaedter, C., Sonntag-Dillender, M., Hoppe, C. & Elger, C. E. (2004b). Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy and Behavior*, 5(5), 696-701.
- Helmstaedter, C., Van Roost, D., Clusmann, H., Urbach, H., Elger, C. E. & Schramm, J. (2004c). Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(2), 323-326.
- Helmstaedter, C., Wietzke, J. & Lutz, M. T. (2009). Unique and shared validity of the "Wechsler logical memory test", the "California verbal learning test", and the "verbal learning and memory test" in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 87(2-3), 203-212.

- Helmstaedter, C. & Witt, J. A. (2009). Neuropsychologie bei Epilepsie. Teil I: Kognitive Leistungsstörungen bei fokalen Epilepsien. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 77(11), 639-645.
- Helmstaedter, C. & Witt, J. A. (2011). Behavioral and neuropsychological aspects of frontal and temporal lobe epilepsy. In M. Trimble & B. Schmitz (Hrsg.), *The Neuropsychiatry of Epilepsy* (2. Aufl.): Cambridge University Press.
- Helmstaedter, C. & Witt, J. A. (im Druck). Clinical Neuropsychology in Epilepsy - Theoretical and Practical Issues. In W. Theodore & H. Stefan (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology: Epilepsy*. Elsevier.
- Helmstaedter, C. A. (1999b). Prediction of memory reserve capacity. *Advances in Neurology*, 81, 271-279.
- Hermann, B. & Seidenberg, M. (1995). Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(6), 809-819.
- Hermann, B., Seidenberg, M. & Jones, J. (2008). The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *The Lancet Neurology*, 7(2), 151-160.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M. & Bell, B. (2002). The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. *Progress in Brain Research*, 135, 429-438.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A. & Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 60(1), 80-87.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Haltiner, A. & Wyler, A. R. (1992a). Adequacy of language function and verbal memory performance in unilateral temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 28(3), 423-433.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Haltiner, A. & Wyler, A. R. (1995). Relationship of age at onset, chronologic age, and adequacy of preoperative performance to verbal memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, 36(2), 137-145.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Schoenfeld, J. & Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 54(4), 369-376.

- Hermann, B. P., Wyler, A. R., Somes, G., Berry, A. D., 3rd & Dohan, F. C., Jr. (1992b). Pathological status of the mesial temporal lobe predicts memory outcome from left anterior temporal lobectomy. *Neurosurgery*, 31(4), 652-657.
- Hermann, B. P., Wyler, A. R., Somes, G., Dohan, F. C., Jr., Berry, A. D., 3rd & Clement, L. (1994). Declarative memory following anterior temporal lobectomy in humans. *Behavioral Neuroscience*, 108(1), 3-10.
- Hermann, B. P., Wyler, A. R., Steenman, H. & Richey, E. T. (1988). The interrelationship between language function and verbal learning/memory performance in patients with complex partial seizures. *Cortex*, 24(2), 245-253.
- Hessen, E., Lossius, M. I. & Gjerstad, L. (2011). Improvement in verbal memory after withdrawal of carbamazepine and valproate in patients with well-controlled epilepsy: a randomized, double-blind study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123(6), 385-389.
- Holmes, G. L., Harden, C., Liporace, J. & Gordon, J. (2007). Postnatal concerns in children born to women with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 11(3), 270-276.
- Hoppe, C., Elger, C. E. & Helmstaedter, C. (2007). Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, 48(S9), 26-29.
- Hoppe, C. & Helmstaedter, C. (2010). Sensitive and specific neuropsychological assessments of the behavioral effects of epilepsy and its treatment are essential. *Epilepsia*, 51(11), 2365-2366.
- Houser, C. R., Miyashiro, J. E., Swartz, B. E., Walsh, G. O., Rich, J. R. & Delgado-Escueta, A. V. (1990). Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 10(1), 267-282.
- Incisa della Rocchetta, A., Gadian, D. G., Connelly, A., Polkey, C. E., Jackson, G. D., Watkins, K. E., Johnson, C. L., Mishkin, M. & Vargha-Khadem, F. (1995). Verbal memory impairment after right temporal lobe surgery: role of contralateral damage as revealed by 1H magnetic resonance spectroscopy and T2 relaxometry. *Neurology*, 45(4), 797-802.
- Isaacs, K. L., Barr, W. B., Nelson, P. K. & Devinsky, O. (2006). Degree of handedness and cerebral dominance. *Neurology*, 66(12), 1855-1858.
- Ishizuka, N., Weber, J. & Amaral, D. G. (1990). Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 295(4), 580-623.



- Janszky, J., Jokeit, H., Heinemann, D., Schulz, R., Woermann, F. G. & Ebner, A. (2003). Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*, 126(9), 2043-2051.
- Jaseja, H. (2009). The dilemma on treatment of the EEG: A justified perspective. *Epilepsy and Behavior*, 16(3), 561-562.
- Jokeit, H., Daamen, M., Zang, H., Janszky, J. & Ebner, A. (2001). Seizures accelerate forgetting in patients with left-sided temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 57(1), 125-126.
- Jokeit, H. & Ebner, A. (1999). Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67(1), 44-50.
- Jokeit, H. & Ebner, A. (2002). Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Progress in Brain Research*, 135, 455-463.
- Jokeit, H., Ebner, A., Holthausen, H., Markowitsch, H. J. & Tuxhorn, I. (1996). Reorganization of memory functions after human temporal lobe damage. *Neuroreport*, 7(10), 1627-1630.
- Jokeit, H., Krämer, G. & Ebner, A. (2005). Do antiepileptic drugs accelerate forgetting? *Epilepsy and Behavior*, 6(3), 430-432.
- Jokeit, H. & Markowitsch, H. J. (1999). Aging limits plasticity of episodic memory functions in response to left temporal lobe damage in patients with epilepsy. *Advances in Neurology*, 81, 251-258.
- Jokeit, H., Okujava, M. & Woermann, F. G. (2001). Carbamazepine reduces memory induced activation of mesial temporal lobe structures: a pharmacological fMRI-study. *BMC Neurology*, 1, 6.
- Jokeit, H., Seitz, R. J., Markowitsch, H. J., Neumann, N., Witte, O. W. & Ebner, A. (1997). Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, 120(12), 2283-2294.
- Jones-Gotman, M., Smith, M. L., Risse, G. L., Westerveld, M., Swanson, S. J., Giovagnoli, A. R., Lee, T., Mader-Joaquim, M. J. & Piazzini, A. (2010). The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 18(1-2), 3-12.
- Jones-Gotman, M., Smith, M. L. & Zatorre, R. J. (1993). Neuropsychological testing for localizing and lateralizing the epileptogenic region. In J. Engel (Hrsg.), *Surgical treatment of the epilepsies* (S. 245-262). New York: Raven Press.

- Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Olivier, A., Andermann, F., Cendes, F., Staunton, H., McMackin, D., Siegel, A. M. & Wieser, H. G. (1997). Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*, 35(7), 963-973.
- Kaaden, S., Quesada, C. M., Urbach, H., Koenig, R., Weber, B., Schramm, J., Rudinger, G. & Helmstaedter, C. (2011). Neurodevelopmental disruption in early-onset temporal lobe epilepsy: evidence from a voxel-based morphometry study. *Epilepsy and Behavior*, 20(4), 694-699.
- Kandel, E. R. (2001). The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses. *Science*, 294(5544), 1030-1038.
- Kapur, N., Millar, J., Colbourn, C., Abbott, P., Kennedy, P. & Docherty, T. (1997). Very long-term amnesia in association with temporal lobe epilepsy: evidence for multiple-stage consolidation processes. *Brain and Cognition*, 35(1), 58-70.
- Kelley, W. M., Miezin, F. M., McDermott, K. B., Buckner, R. L., Raichle, M. E., Cohen, N. J., Ollinger, J. M., Akbudak, E., Conturo, T. E., Snyder, A. Z. & Petersen, S. E. (1998). Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*, 20(5), 927-936.
- Kent, G. P., Schefft, B. K., Howe, S. R., Szaflarski, J. P., Yeh, H. S. & Privitera, M. D. (2006). The effects of duration of intractable epilepsy on memory function. *Epilepsy and Behavior*, 9(3), 469-477.
- Kesner, R. P. (2007). Behavioral functions of the CA3 subregion of the hippocampus. *Learn Mem*, 14(11), 771-781.
- Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Floel, A., Ringelstein, E. B. & Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 123(12), 2512-2518.
- Knowles, W. D. (1992). Normal anatomy and neurophysiology of the hippocampal formation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(2), 252-263.
- Kobayashi, E., Li, L. M., Lopes-Cendes, I. & Cendes, F. (2002). Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 59(12), 1891-1894.
- Kovac, S., Möddel, G., Reinholz, J., Alexopoulos, A. V., Syed, T., Schuele, S. U., Lineweaver, T. & Loddenkemper, T. (2009). Memory performance is related to language dominance as determined by the intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsy and Behavior*, 16(1), 145-149.

- Köylü, B., Trinka, E., Ischebeck, A., Visani, P., Trieb, T., Kremser, C., Barthä, L., Schocke, M. & Benke, T. (2006). Neural correlates of verbal semantic memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 72(2-3), 178-191.
- Kral, T., Clusmann, H., Urbach, J., Schramm, J., Elger, C. E., Kurthen, M. & Grunwald, T. (2002). Preoperative evaluation for epilepsy surgery (Bonn Algorithm). *Zentralblatt für Neurochirurgie*, 63(3), 106-110.
- Kwan, P. & Brodie, M. (2001). Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *The Lancet*, 357(9251), 216-222.
- Kwan, P. & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 342(5), 314-319.
- Labate, A., Gambardella, A., Aguglia, U., Condino, F., Ventura, P., Lanza, P. & Quattrone, A. (2010). Temporal lobe abnormalities on brain MRI in healthy volunteers: a prospective case-control study. *Neurology*, 74(7), 553-557.
- Lee, J. L. C. (2008). Memory reconsolidation mediates the strengthening of memories by additional learning. *Nature Neuroscience*, 11(11), 1264-1266.
- Lee, T. M., Yip, J. T. & Jones-Gotman, M. (2002). Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia*, 43(3), 283-291.
- Lencz, T., McCarthy, G., Bronen, R. A., Scott, T. M., Inserni, J. A., Sass, K. J., Novelly, R. A., Kim, J. H. & Spencer, D. D. (1992). Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Annals of Neurology*, 31(6), 629-637.
- Lepage, M., Habib, R. & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, 8(4), 313-322.
- Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological assessment* (2. Aufl.). New York: Oxford University Press.
- Lineweaver, T. T., Morris, H. H., Naugle, R. I., Najm, I. M., Diehl, B. & Bingaman, W. (2006). Evaluating the contributions of state-of-the-art assessment techniques to predicting memory outcome after unilateral anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, 47(11), 1895-1903.
- Lorente de Nó, R. (1934). Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of ammonic system. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 46, 113-177.

- Loring, D. W., Marino, S. & Meador, K. J. (2007). Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. *Neuropsychology Review*, 17(4), 413-425.
- Loring, D. W., Strauss, E., Hermann, B. P., Barr, W. B., Perrine, K., Trenerry, M. R., Chelune, G., Westerveld, M., Lee, G. P., Meador, K. J. & Bowden, S. C. (2008). Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 394-400.
- Loring, D. W., Strauss, E., Hermann, B. P., Perrine, K., Trenerry, M. R., Barr, W. B., Westerveld, M., Chelune, G. J., Lee, G. P. & Meador, K. J. (1999). Effects of anomalous language representation on neuropsychological performance in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 53(2), 260-264.
- Lossius, M. I., Hessen, E., Mowinckel, P., Stavem, K., Erikssen, J., Gulbrandsen, P. & Gjerstad, L. (2008). Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*, 49(3), 455-463.
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W. & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114(2), 97-109.
- Lowe, A. J., David, E., Kilpatrick, C. J., Matkovic, Z., Cook, M. J., Kaye, A. & O'Brien, T. J. (2004). Epilepsy surgery for pathologically proven hippocampal sclerosis provides long-term seizure control and improved quality of life. *Epilepsia*, 45(3), 237-242.
- Ludowig, E., Trautner, P., Kurthen, M., Schaller, C., Bien, C. G., Elger, C. E. & Rosburg, T. (2008). Intracranially recorded memory-related potentials reveal higher posterior than anterior hippocampal involvement in verbal encoding and retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(5), 841-851.
- Lutz, M. T., Clusmann, H., Elger, C. E., Schramm, J. & Helmstaedter, C. (2004). Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 45(7), 809-816.
- Lutz, M. T. & Helmstaedter, C. (2005). EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 7(4), 708-714.

- MacLean, P. D. (1949). Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine*, 11(6), 338-353.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398-4403.
- Majores, M., Schoch, S., Lie, A. & Becker, A. J. (2007). Molecular Neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy: Complementary Approaches in Animal Models and Human Disease Tissue. *Epilepsia*, 48(s2), 4-12.
- Malykhin, N. V., Bouchard, T. P., Ogilvie, C. J., Coupland, N. J., Seres, P. & Camicioli, R. (2007). Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail. *Psychiatry Research*, 155(2), 155-165.
- Marino, S. E., Meador, K. J., Loring, D. W., Okun, M. S., Fernandez, H. H., Fessler, A. J., Kustra, R. P., Miller, J. M., Ray, P. G., Roy, A., Schoenberg, M. R., Vahle, V. J. & Werz, M. A. (2009). Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy and Behavior*, 14(3), 459-464.
- Markowitsch, H. J. (2006). Neuroanatomie und Störungen des Gedächtnisses. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (2. Aufl.).
- Markowitsch, H. J. & Staniloiu, A. (2011a). Amygdala in action: Relaying biological and social significance to autobiographical memory. *Neuropsychologia*, 49(4), 718-733.
- Markowitsch, H. J. & Staniloiu, A. (2011b). Memory, autonoetic consciousness, and the self. *Consciousness and Cognition*, 20(1), 16-39.
- Marques, C. M., Caboclo, L. O., da Silva, T. I., Noffs, M. H., Carrete, H., Jr., Lin, K., Lin, J., Sakamoto, A. C. & Yacubian, E. M. (2007). Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy and Behavior*, 10(3), 477-485.
- Mathern, G. W., Adelson, P. D., Cahan, L. D. & Leite, J. P. (2002). Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Progress in Brain Research*, 135, 237-251.
- Mathern, G. W., Babb, T. L., Leite, J. P., Pretorius, K., Yeoman, K. M. & Kuhlman, P. A. (1996). The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Research*, 26(1), 151-161.

- Mathern, G. W., Pretorius, J. K. & Babb, T. L. (1995). Quantified patterns of mossy fiber sprouting and neuron densities in hippocampal and lesional seizures. *Journal of Neurosurgery*, 82(2), 211-219.
- Mayes, A. R., Isaac, C. L., Holdstock, J. S., Cariga, P., Gummer, A. & Roberts, N. (2003). Long-term amnesia: a review and detailed illustrative case study. *Cortex*, 39(4-5), 567-603.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L. & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102(3), 419-457.
- McConley, R., Martin, R., Palmer, C. A., Kuzniecky, R., Knowlton, R. & Faught, E. (2008). Rey Osterrieth complex figure test spatial and figural scoring: relations to seizure focus and hippocampal pathology in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 13(1), 174-177.
- McDermid Vaz, S. A. (2004). Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: a meta-analytic review. *Seizure*, 13(7), 446-452.
- McEchron, M. D. & Disterhoft, J. F. (1997). Sequence of single neuron changes in CA1 hippocampus of rabbits during acquisition of trace eyeblink conditioned responses. *Journal of Neurophysiology*, 78(2), 1030-1044.
- Meador, K. J., Baker, G. A., Browning, N., Clayton-Smith, J., Combs-Cantrell, D. T., Cohen, M., Kalayjian, L. A., Kanner, A., Liporace, J. D., Pennell, P. B., Privitera, M. & Loring, D. W. (2009). Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine*, 360(16), 1597-1605.
- Meador, K. J., Loring, D. W., Abney, O. L., Allen, M. E., Moore, E. E., Zamrini, E. Y. & King, D. W. (1993). Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia*, 34(1), 153-157.
- Meencke, H.-J. (2009). Clinical neuropathology of the epilepsies in the 100 years of the ILAE (1909-2009). *Epilepsia*, 50(S3), 8-16.
- Meyer, A., Falconer, M. A. & Beck, E. (1954). Pathological findings in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 17(4), 276-285.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63(2), 81-97.

- Milner, B. (1972). Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clinical Neurosurgery*, 19, 421-446.
- Möddel, G., Lineweaver, T., Schuele, S. U., Reinholz, J. & Loddenkemper, T. (2009). Atypical language lateralization in epilepsy patients. *Epilepsia*, 50(6), 1505-1516.
- Moscovitch, M. (2008). The hippocampus as a "stupid," domain-specific module: Implications for theories of recent and remote memory, and of imagination. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 62(1), 62-79.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., Gilboa, A., Addis, D. R., Westmacott, R., Grady, C., McAndrews, M. P., Levine, B., Black, S., Winocur, G. & Nadel, L. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of Anatomy*, 207(1), 35-66.
- Moser, M. B. & Moser, E. I. (1998). Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*, 8(6), 608-619.
- Motamedi, G. K. & Meador, K. J. (2004). Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy and Behavior*, 5(4), 435-439.
- Mueller, C. A., Kaaden, S., Scorzin, J., Urbach, H., Fimmers, R., Helmstaedter, C., Zentner, J., Lehmann, T. N. & Schramm, J. (2009a). Shrinkage of the hippocampal remnant after surgery for temporal lobe epilepsy: impact on seizure and neuropsychological outcomes. *Epilepsy and Behavior*, 14(2), 379-386.
- Mueller, S. G., Laxer, K. D., Barakos, J., Cheong, I., Garcia, P. & Weiner, M. W. (2009b). Subfield atrophy pattern in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis detected by high-resolution MRI at 4 Tesla: preliminary results. *Epilepsia*, 50(6), 1474-1483.
- Müller, H., Hasse-Sander, I., Horn, R., Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1997). Rey Auditory-Verbal Learning Test: structure of a modified German version. *Journal of Clinical Psychology*, 53(7), 663-671.
- Nadler, J. V. (2003). The recurrent mossy fiber pathway of the epileptic brain. *Neurochemical Research*, 28(11), 1649-1658.
- Nakashiba, T., Young, J. Z., McHugh, T. J., Buhl, D. L. & Tonegawa, S. (2008). Transgenic Inhibition of Synaptic Transmission Reveals Role of CA3 Output in Hippocampal Learning. *Science*, 319(5867), 1260-1264.

- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & van Huijzen, C. (1988). *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas* (3. überarb. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Noachtar, S. & Borggraefe, I. (2009). Epilepsy surgery: a critical review. *Epilepsy and Behavior*, 15(1), 66-72.
- Noachtar, S., Rosenow, F., Arnold, S., Baumgartner, C., Ebner, A., Hamer, H., Holthausen, H., Meencke, H. J., Müller, A., Sakamoto, A. C., Steinhoff, B. J., Tuxhorn, I., Werhahn, K. J., Winkler, P. A. & Lüders, H. O. (1998). Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle. *Nervenarzt*, 69(2), 117-126.
- Nyberg, L. (2005). Any novelty in hippocampal formation and memory? *Current Opinion in Neurology*, 18(4), 424-428.
- Nyberg, L., McIntosh, A. R., Houle, S., Nilsson, L. G. & Tulving, E. (1996). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature*, 380(6576), 715-717.
- O'Keefe, J. & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Oxford University Press.
- O'Rourke, D. M., Saykin, A. J., Gilhool, J. J., Harley, R., O'Connor, M. J. & Sperling, M. R. (1993). Unilateral hemispheric memory and hippocampal neuronal density in temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 32(4), 574-581.
- Oppenheim, I., Brunner, B., Popel, A., Kramer, G. & Jokeit, H. (2009). Neurokognitive Effekte häufig in der Epilepsiebehandlung eingesetzter Antiepileptika. *Aktuelle Neurologie*, 36(1), 19-29.
- Ortinski, P. & Meador, K. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*, 5(S1), 60-65.
- Pai, M. C. & Tsai, J. J. (2005). Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset of epilepsy. *Epilepsia*, 46(S1), 7-10.
- Palmini, A. L., Gloor, P. & Jones-Gotman, M. (1992). Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. Definition, clinical symptomatology and functional anatomical considerations. *Brain*, 115(3), 749-769.
- Panayiotopoulos, C. P. (2007). *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. London: Springer.



- Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38, 725-743.
- Papez, J. W. (1995). A proposed mechanism of emotion. 1937. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 7(1), 103-112.
- Paradiso, S., Hermann, B. P., Blumer, D., Davies, K. & Robinson, R. G. (2001). Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70(2), 180-185.
- Parent, J. M., Elliott, R. C., Pleasure, S. J., Barbaro, N. M. & Lowenstein, D. H. (2006). Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 59(1), 81-91.
- Parent, J. M., Yu, T. W., Leibowitz, R. T., Geschwind, D. H., Sloviter, R. S. & Lowenstein, D. H. (1997). Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 17(10), 3727-3738.
- Park, S. P., Hwang, Y. H., Lee, H. W., Suh, C. K., Kwon, S. H. & Lee, B. I. (2008). Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Epilepsy and Behavior*, 12(1), 102-108.
- Park, S. P. & Kwon, S. H. (2008). Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*, 4(3), 99-106.
- Pauli, E., Hildebrandt, M., Romstock, J., Stefan, H. & Blümcke, I. (2006). Deficient memory acquisition in temporal lobe epilepsy is predicted by hippocampal granule cell loss. *Neurology*, 67(8), 1383-1389.
- Pelletier, I., Sauerwein, H. C., Lepore, F., Saint-Amour, D. & Lassonde, M. (2007). Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disorders*, 9(2), 111-126.
- Pfleger, L. (1880). Beobachtungen über Schrumpfung und Sklerose des Ammonshorns bei Epilepsie. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*, 36, 359-365.
- Powell, H. W., Richardson, M. P., Symms, M. R., Boulby, P. A., Thompson, P. J., Duncan, J. S. & Koepp, M. J. (2007). Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 48(8), 1512-1525.
- Ramón y Cajal, S. (1911). *Histologie de système nerveux de l'homme et de vertébrés*. Paris: Maloine.

- Rapanelli, M., Frick, L. R. & Zanutto, B. S. (2011). Learning an operant conditioning task differentially induces gliogenesis in the medial prefrontal cortex and neurogenesis in the hippocampus. *PLoS ONE*, 6(2), e14713.
- Rausch, R. & Babb, T. L. (1993). Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Archives of Neurology*, 50(8), 812-817.
- Rausch, R., Kraemer, S., Pietras, C. J., Le, M., Vickrey, B. G. & Passaro, E. A. (2003). Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology*, 60(6), 951-959.
- Reijs, R., Aldenkamp, A. & Dekrom, M. (2004). Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*, 5(S1), 66-76.
- Remondes, M. & Schuman, E. M. (2004). Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-term memory. *Nature*, 431(7009), 699-703.
- Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R. & Amaral, D. G. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *Journal of Neuroscience*, 16(16), 5233-5255.
- Rey, A. (1964). L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France.
- Richardson, M. P., Strange, B. A., Duncan, J. S. & Dolan, R. J. (2003). Preserved verbal memory function in left medial temporal pathology involves reorganisation of function to right medial temporal lobe. *Neuroimage*, 20(S1), 112-119.
- Rosazza, C., Minati, L., Ghielmetti, F., Maccagnano, E., Erbetta, A., Villani, F., Epifani, F., Spreafico, R. & Bruzzone, M. G. (2009). Engagement of the medial temporal lobe in verbal and nonverbal memory: assessment with functional MR imaging in healthy subjects. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 30(6), 1134-1141.
- Rose, M. (1927). Die sogenannte Riechrinde beim Menschen und Affen. II. Teil des Allocortex bei Tier und Mensch. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 35, 65-173.
- Rosenow, F., Hamer, H. M., Knake, S., Katsarou, N., Fritsch, B., Oertel, W. H., Shiratori, K. & Lüders, H. O. (2001). Lateralisierende und lokalisierende Anfallssymptome. Bedeutung und Anwendung in der klinischen Praxis. *Nervenarzt*, 72(10), 743-749.
- Rosenow, F. & Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124(9), 1683-1700.

- Saling, M. M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*, 132(3), 570-582.
- Sankar, R. & Holmes, G. L. (2004). Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *Journal of Child Neurology*, 19(S1), 6-14.
- Sano, K. (1997). Hippocampus and epilepsy surgery. *Epilepsia*, 38(S6), 4-10.
- Sass, K. J., Buchanan, C. P., Kraemer, S., Westerveld, M., Kim, J. H. & Spencer, D. D. (1995a). Verbal memory impairment resulting from hippocampal neuron loss among epileptic patients with structural lesions. *Neurology*, 45(12), 2154-2158.
- Sass, K. J., Lencz, T., Westerveld, M., Novelly, R. A., Spencer, D. D. & Kim, J. H. (1991). The neural substrate of memory impairment demonstrated by the intracarotid amobarbital procedure. *Archives of Neurology*, 48(1), 48-52.
- Sass, K. J., Sass, A., Westerveld, M., Lencz, T., Novelly, R. A., Kim, J. H. & Spencer, D. D. (1992). Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: Dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(5), 662-672.
- Sass, K. J., Silberfein, C. M., Platis, I., Westerveld, M., Buchanan, C. P., Delaney, R. C., Kim, J. H. & Spencer, D. D. (1995b). Right hemisphere mediation of verbal learning and memory in acquired right hemisphere speech dominant patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(6), 554-560.
- Sass, K. J., Spencer, D. D., Kim, J. H., Westerveld, M., Novelly, R. A. & Lencz, T. (1990). Verbal memory impairment correlates with hippocampal pyramidal cell density. *Neurology*, 40(11), 1694-1697.
- Sass, K. J., Westerveld, M., Buchanan, C. P., Spencer, S. S., Kim, J. H. & Spencer, D. D. (1994). Degree of hippocampal neuron loss determines severity of verbal memory decrease after left anteromesiotemporal lobectomy. *Epilepsia*, 35(6), 1179-1186.
- Satz, P., Morgenstern, H., Miller, E. N., Selnes, O. A., McArthur, J. C., Cohen, B. A., Wesch, J., Becker, J. T., Jacobson, L. & D'Elia, L. F. (1993). Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 6(5), 503-511.

- Sawrie, S. M., Martin, R. C., Knowlton, R., Faught, E., Gilliam, F. & Kuzniecky, R. (2001). Relationships among hippocampal volumetry, proton magnetic resonance spectroscopy, and verbal memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 42(11), 1403-1407.
- Schacter, D. L. & Wagner, A. D. (1999). Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus*, 9(1), 7-24.
- Scharfman, H. E., Sollas, A. L., Berger, R. E. & Goodman, J. H. (2003). Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting. *Journal of Neurophysiology*, 90(4), 2536-2547.
- Schiller, D. & Phelps, E. A. (2011). Does reconsolidation occur in humans? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 24.
- Schmidt, D. & Löscher, W. (2003). How effective is surgery to cure seizures in drug-resistant temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Research*, 56(2-3), 85-91.
- Schmitz, B. & Steinhoff, B. J. (2005). *Epilepsien*. Stuttgart: Thieme.
- Schulze-Bonhage, A. (2009). Fieberkrämpfe und mesiale Temporallappenepilepsie. *Zeitschrift für Epileptologie*, 22(4), 225-230.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Shapiro, L. A., Ribak, C. E. & Jessberger, S. (2008). Structural changes for adult-born dentate granule cells after status epilepticus. *Epilepsia*, 49(S5), 13-18.
- Sherman, E. M., Wiebe, S., Fay-McClymont, T. B., Tellez-Zenteno, J., Metcalfe, A., Hernandez-Ronquillo, L., Hader, W. J. & Jette, N. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*, 52(5), 857-869.
- Shulman, M. (2000). The Frontal Lobes, Epilepsy, and Behavior. *Epilepsy and Behavior*, 1(6), 384-395.
- Sindou, M., Guenot, M., Isnard, J., Ryvlin, P., Fischer, C. & Mauguiere, F. (2006). Temporo-mesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochirurgica*, 148(1), 39-45.
- Skinner, E. I. & Fernandes, M. A. (2007). Neural correlates of recollection and familiarity: a review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia*, 45(10), 2163-2179.

- Sloviter, R. S. (1999). Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia*, 40(S1), 34-41.
- Sommer, W. (1880). Erkrankung des Ammonshorns als ätiologisches Moment der Epilepsie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 10, 631-675.
- Spencer, D. D. & Spencer, S. S. (1994). Hippocampal resections and the use of human tissue in defining temporal lobe epilepsy syndromes. *Hippocampus*, 4(3), 243-249.
- Spencer, S. & Huh, L. (2008). Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurology*, 7(6), 525-537.
- Squire, L. R. (1987). The organization and neural substrates of human memory. *International Journal of Neurology*, 21-22, 218-222.
- Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
- Squire, L. R. & Zola, S. M. (1998). Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, 8(3), 205-211.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 589-593.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.
- Stewart, S. A. (2005). The effects of benzodiazepines on cognition. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(S2), 9-13.
- Strange, B. A., Hurlmann, R., Duggins, A., Heinze, H. J. & Dolan, R. J. (2005). Dissociating intentional learning from relative novelty responses in the medial temporal lobe. *Neuroimage*, 25(1), 51-62.
- Strauss, E., Satz, P. & Wada, J. (1990). An examination of the crowding hypothesis in epileptic patients who have undergone the carotid amytal test. *Neuropsychologia*, 28(11), 1221-1227.
- Stroup, E., Langfitt, J., Berg, M., McDermott, M., Pilcher, W. & Como, P. (2003). Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology*, 60(8), 1266-1273.
- Suddendorf, T. & Corballis, M. C. (2007). The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *Behavioral and Brain Sciences*, 30(3), 299-351.

- Sylvester, P. E. (1984). Ammon's horn or hippocampal sclerosis without epilepsy in mental handicap. *British Journal of Psychiatry*, 144, 538-541.
- Tanriverdi, T., Dudley, R. W., Hasan, A., Al Jishi, A., Al Hinai, Q., Poulin, N., Colnat-Coulbois, S. & Olivier, A. (2010). Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *Journal of Neurosurgery*, 113(6), 1164-1175.
- Teyler, T. J. & DiScenna, P. (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behavioral Neuroscience*, 100(2), 147-154.
- Thom, M. (2009). Hippocampal Sclerosis: Progress Since Sommer. *Brain Pathology*, 19(4), 565-572.
- Thom, M., Martinian, L., Catarino, C., Yogarajah, M., Koepp, M. J., Caboclo, L. & Sisodiya, S. M. (2009). Bilateral reorganization of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis: a postmortem study. *Neurology*, 73(13), 1033-1040.
- Thompson, P. J. (1992). Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsia*, 33(S6), 37-40.
- Thöne-Otto, A., George, S., Hildebrandt, H., Reuther, P., Schoof-Tams, K., Sturm, W. & Wallesch, C.-W. (2010). Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 21(4), 271-281.
- Thöne-Otto, A. I. T. (2009). Gedächtnisstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & T. F. Münte (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (2. Aufl.). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Tracy, J. I., Lippincott, C., Mahmood, T., Waldron, B., Kanauss, K., Glosser, D. & Sperling, M. R. (2007). Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*, 48(12), 2327-2335.
- Trepel, M. (2008). *Neuroanatomie - Struktur und Funktion* (4. Aufl.). München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
- Trimble, M. R. (1987). Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia*, 28(S3), 37-45.
- Tulving, E. (1985). Memory and Consciousness. *Canadian Psychology-Psychologie Canadienne*, 26(1), 1-12.
- Tulving, E. (Hrsg.). (1995). *Organization of memory: Quo vadis?* Cambridge: MIT Press.

- Tulving, E. & Markowitsch, H. J. (1997). Memory beyond the hippocampus. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 209-216.
- Tulving, E. & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204.
- Tulving, E., Markowitsch, H. J., Craik, F. E., Habib, R. & Houle, S. (1996). Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cerebral Cortex*, 6(1), 71-79.
- Urbach, H. (2005). Imaging of the epilepsies. *European Radiology*, 15(3), 494-500.
- Urbach, H. (2006). Der Hippokampus. *Radiologie up2date*, 6(4), 359-368.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G. & Mishkin, M. (2001). Dissociations in cognitive memory: the syndrome of developmental amnesia. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 356(1413), 1435-1440.
- Vogt, C. & Vogt, O. (1937). Sitz und Wesen der Krankheiten im Lichte der topistischen Hirnforschung und des Variierens der Tiere. I. Teil. Befunde der topistischen Hirnforschung als Beitrag zur Lehre von Krankheitssitz. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 47, 241-457.
- von Oertzen, J., Urbach, H., Blumcke, I., Reuber, M., Traber, F., Peveling, T., Menzel, C. & Elger, C. E. (2002). Time-efficient T2 relaxometry of the entire hippocampus is feasible in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 58(2), 257-264.
- Wada, J. & Rasmussen, T. (1960). Intracarotid Injection of Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance - Experimental and Clinical Observations. *Journal of Neurosurgery*, 17(2), 266-282.
- Wagner, K., Frings, L., Halsband, U., Everts, R., Buller, A., Spreer, J., Zentner, J. & Schulze-Bonhage, A. (2007). Hippocampal functional connectivity reflects verbal episodic memory network integrity. *Neuroreport*, 18(16), 1719-1723.
- Walker, M. P. & Stickgold, R. (2010). Overnight alchemy: sleep-dependent memory evolution. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(3), 218-218.
- Wang, S.-H., Teixeira, C. M., Wheeler, A. L. & Frankland, P. W. (2009). The precision of remote context memories does not require the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 12(3), 253-255.

- Watson, C., Nielsen, S. L., Cobb, C., Burgerman, R. & Williamson, B. (1996). Pathological grading system for hippocampal sclerosis: Correlation with magnetic resonance imaging-based volume measurements of the hippocampus. *Journal of Epilepsy*, 9(1), 56-64.
- Weber, B., Fliessbach, K., Lange, N., Kügler, F. & Elger, C. E. (2007). Material-specific memory processing is related to language dominance. *Neuroimage*, 37(2), 611-617.
- Weber, B., Wellmer, J., Reuber, M., Mormann, F., Weis, S., Urbach, H., Ruhlmann, J., Elger, C. E. & Fernandez, G. (2006). Left hippocampal pathology is associated with atypical language lateralization in patients with focal epilepsy. *Brain*, 129(2), 346-351.
- Wellmer, J., Fernandez, G., Linke, D. B., Urbach, H., Elger, C. E. & Kurthen, M. (2005). Unilateral intracarotid amobarbital procedure for language lateralization. *Epilepsia*, 46(11), 1764-1772.
- Wellmer, J., Weber, C., Mende, M., von der Groeben, F., Urbach, H., Clusmann, H., Elger, C. E. & Helmstaedter, C. (2009). Multitask electrical stimulation for cortical language mapping: hints for necessity and economic mode of application. *Epilepsia*, 50(10), 2267-2275.
- Whitmore, I. (Hrsg.). (1998). *Terminologia Anatomica. International Anatomical Terminology*. Stuttgart: Thieme.
- Wieser, H. G. (2004). ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45(6), 695-714.
- Wieser, H. G., Ortega, M., Friedman, A. & Yonekawa, Y. (2003). Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *Journal of Neurosurgery*, 98(4), 751-763.
- Witt, J. A. & Helmstaedter, C. (2009). Neuropsychologie bei Epilepsie. Teil II: Gibt es eine gemeinsame Basis zur Etablierung diagnostischer Leitlinien? *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 77(12), 691-698.
- Witt, J. A. & Helmstaedter, C. (2010). The impact of antiepileptic drug treatment on attention and executive functions. *Epilepsia*, 51(S4), 20.
- Wixted, J. T. (2009). Remember/Know judgments in cognitive neuroscience: An illustration of the underrepresented point of view. *Learning and Memory*, 16(7), 406-412.
- Wood, A. G., Saling, M. M., O'Shea, M. F., Jackson, G. D. & Berkovic, S. F. (1999). Reorganization of verbal memory and language: a case of dissociation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(1), 69-74.



- Wyler, A. R., Dohan, F. C., Schweitzer, J. B. & Berry, A. D. (1992). A Grading System for Mesial Temporal Pathology (Hippocampal Sclerosis) from Anterior Temporal Lobectomy. *Journal of Epilepsy*, 5(4), 220-225.
- Zaccara, G., Franciotta, D. & Perucca, E. (2007). Idiosyncratic Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, 48(7), 1223-1244.
- Zaidel, D. W., Esiri, M. M. & Beardsworth, E. D. (1998). Observations on the relationship between verbal explicit and implicit memory and density of neurons in the hippocampus. *Neuropsychologia*, 36(10), 1049-1062.
- Zeman, A. Z., Boniface, S. J. & Hodges, J. R. (1998). Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64(4), 435-443.
- Zentner, J., Wolf, H. K., Helmstaedter, C., Grunwald, T., Aliashkevich, A. F., Wiestler, O. D., Elger, C. E. & Schramm, J. (1999). Clinical relevance of amygdala sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 91(1), 59-67.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 6(10), 2950-2967.